



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 207/12, 209/52, 291/04, C07C 381/10, C07F 7/10</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/58500</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. November 1999 (18.11.99)
---	-----------	--

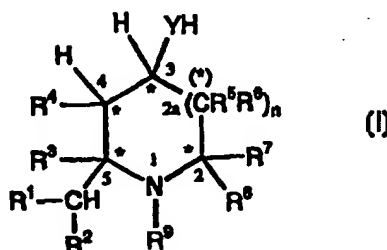
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE99/01417</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Mai 1999 (10.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 21 418.9 13. Mai 1998 (13.05.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE]; Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REGGELIN, Michael [DE/DE]; Steinbacherweg 7, D-65589 Hadamar (DE). HEINRICH, Timo [DE/DE]; Albert-Schweitzer-Strasse 4, D-63517 Rodenbach (DE). JUNKER, Bernd [DE/DE]; Joseph-Haydn-Strasse 32, D-65812 Bad Soden (DE). ANTEL, Jochen [DE/DE]; Lauenauerstrasse 63, D-31848 Bad Münder (DE). PREUSCHOFF, Ulf [DE/DE]; Meyerholzweg 5, D-29125 Uelzen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LAUER, Dieter; Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
---	--

(54) Title: METHOD FOR STEREOCHEMICALLY CONTROLLED PRODUCTION OF ISOMERICALLY PURE HIGHLY SUBSTITUTED AZACYCLIC COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR STEREOCHEMISCH KONTROLLIERTEN HERSTELLUNG ISOMERENREINER HOCHSUBSTITUIERTER AZACYCLISCHER VERBINDUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to a method for stereochemically controlled production of azacyclic compounds of general formula (I), whereby the substituents have the meaning cited in the description. The invention also relates to intermediate products of this method and to novel azacyclenes.



(57) Zusammenfassung

Es werden ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von azacyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen sowie Zwischenprodukte dieses Verfahrens und neue Azacyclen beschrieben.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## VERFAHREN ZUR STEREOCHEMISCH KONTROLLIERTEN HERSTELLUNG ISOMERENREINER HOCHSUBSTITUIERTER AZACYCLISCHER VERBINDUNGEN

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung neuer und bekannter hochsubstituierter azacyclischer Verbindungen sowie neue Zwischenprodukte dieses Verfahrens. Weiterhin betrifft die Erfindung neue hochsubstituierte azacyclische Verbindungen, welche isomerenrein aufgebaut werden können und welche für zahlreiche Anwendungsgebiete nützliche Eigenschaften aufweisen.

Hochsubstituierte Stereoisomere von azacyclischen Verbindungen, insbesondere hochsubstituierte Derivate von Pyrrolidinen oder Piperidinen, stellen für zahlreiche Anwendungen nützliche Ausgangsstoffe dar und finden beispielsweise Verwendung als Bestandteile von chiralen Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese (siehe z. B. Kobayashi et al., Chemistry Letters (= Chem. Lett.) (1991) 1341-1344), als Bestandteile biologisch aktiver Alkaloide (siehe z. B. Williams et al., Journal of Organic Chemistry (= JOC) 57 (1992) 6527-6532 und darin zitierte Referenzen; Jäger et al., Angewandte Chemie 102 (1990) 1180-1182) sowie als Bestandteile pharmakologisch interessanter Verbindungen (siehe z. B. Laschat et al., Synthesis 4 (1997) 475-479). Weiterhin weisen beispielsweise nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare oder strukturell eng verwandte Decahydrochinoline und Pyrrolidine interessante physiologische Wirkungen auf (siehe z. B. Kuzmitskii et al., Vestsi Akad. Navuk BSSR, Ser. Khim. Navuk 3 (1979) 82-85/Chemical Abstracts Nr. 91:117158c; Lash et

al., Journal of Heterocyclic Chemistry 28 (1991) 1671-1676). Auch die Verwendung einiger vorstehend angegebener Pyrrolidine zur Herstellung von Porphyrin-Ringsystemen wird dort diskutiert. Aus den angegebenen Literaturstellen sind z. T. auch Verfahren zur Herstellung derartiger azacyclischer Verbindungen bekannt. Bestimmte Enantiomere dieser Verbindungen können nach den dort angegebenen Methoden üblicherweise mittels konventioneller Racemattrennung erhalten werden. Es sind aber auch nicht-erfindungsgemäße Herstellungsverfahren angegeben, nach denen ausgewählte Einzelverbindungen substituierter Azacyclen isomerenrein hergestellt werden können. Ein allgemeines Verfahren zur stereokontrollierten Synthese isomerenreiner hochsubstituierter Azacyclen ist aus den vorstehend angegebenen Literaturstellen nicht bekannt.

Weiterhin ist bereits die stereokontrollierte Synthese einiger Tetrahydrofuran-Derivate durch Umsetzung von 2-Alkenyl-Sulfoximiden mit 2-tert.-Butyldimethylsilyloxy-propanal (= TBS-Lactaldehyd) und nachfolgende Fluorid-induzierte Cyclisierung bekannt (siehe Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777; Reggelin et al., Liebigs Annalen der Chemie/ RECUEIL (1997) 1881-1886). Hochsubstituierte azacyclische Verbindungen können nach dem dort beschriebenen Verfahren jedoch nicht hergestellt werden.

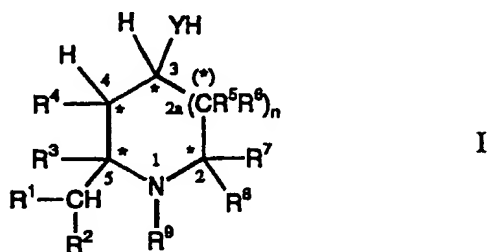
Aus der Veröffentlichung im Internet unter der Adresse "www.iucr.ac.uk" von M. Bolte, Acta Crystallographica Section C, electronically published paper QA0017 [(IUCr) Acta C Paper QA 0017] ist bereits die Verbindung (2S,3S,4S,5S)-(N-tert.-Butyloxycarbonyl)-2-benzyl-4,5-dimethyl-3-hydroxypyrrolidin bekannt. Die Herstellung dieser Verbindung wird in der angegebenen Veröffentlichung nicht beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung neuer und bekannter hochsubstituierter azacyclischer Verbindungen zur

Verfügung zu stellen, womit auch die Art und Anzahl der Substituenten in diesen Verbindungen breit variiert werden kann und welche isomerenrein aufgebaut werden können. Weiterhin war es Aufgabe der Erfindung, neue, insbesondere isomerenreine hochsubstituierte azacyclische Verbindungen für zahlreiche Anwendungsbereiche zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß hochsubstituierte azacyclische Verbindungen, worin Art und Anzahl der Substituenten breit variierbar sind, in guter Ausbeute insbesondere isomerenrein aufgebaut werden können, wenn man nach einem erfindungsgemäßen Verfahren metallierte 2-Alkenylsulfoximid-Verbindungen mit N-geschützten  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Aminoaldehyden umsetzt, welche in  $\alpha$ - und/oder in  $\beta$ -Stellung das in der Beschreibung angegebene Substitutionsmuster aufweisen können.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

n 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl bedeutet und

R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine doppelt gebundene Methylengruppe bedeuten, welche durch C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls im

Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl substituiert sein kann,

- R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet und
- R<sup>4</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, oder
- R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> auch gemeinsam eine C<sub>2</sub>-Alkylenkette oder eine gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltende C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylen überbrückt sein kann,
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy oder jeweils im Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkoxy bedeutet und
- R<sup>6</sup> Wasserstoff bedeutet und
- R<sup>7</sup> Wasserstoff bedeutet und
- R<sup>8</sup> Wasserstoff, Cyano, gegebenenfalls verestertes Carboxy, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, bedeutet, oder
- auch für gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltendes geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-

Alkyl stehen kann, welches ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy, gegebenenfalls verestertes Carboxy, Cyano, Mercapto, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder  $R^5$  und  $R^8$  auch gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltendes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bilden können, dessen nicht die Substituenten  $R^5$  oder  $R^8$  tragende Kohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können, und welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder  $R^6$  und  $R^7$  auch gemeinsam eine Bindung bilden können und  $R^5$  und  $R^8$  gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches  $C_6$ -Ringsystem bilden können, welches mit 2 bis 4 weiteren Kohlenstoffatomen zu einem insgesamt 8 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthaltenden bicyclischen Ringsystem mit insgesamt 3 bis 5 Doppelbindungen anelliert sein kann, wobei die nicht die Substituenten  $R^5$  und  $R^8$  tragenden Kohlenstoffatome

dieses C<sub>6</sub>- bis C<sub>10</sub>-Ringsystems ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können und wobei dieses C<sub>6</sub>- bis C<sub>10</sub>-Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann,

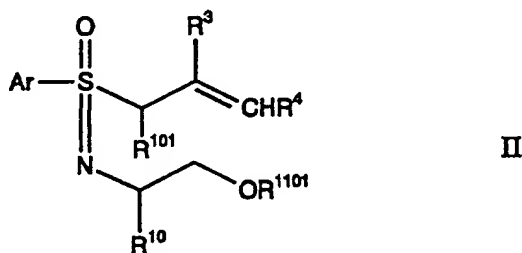
R<sup>9</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> auch gemeinsam eine C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylenkette bilden können und

Y Sauerstoff oder NH bedeutet,

und deren Säureadditionssalzen, wobei gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen in Verbindungen der Formel I durch geeignete Schutzgruppen blockiert sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> obige Bedeutungen besitzen, R<sup>101</sup> die vorstehend für R<sup>1</sup> angegebene Bedeutung mit Ausnahme einer gegebenenfalls substituierten Methylengruppe besitzt, Ar für gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Al-

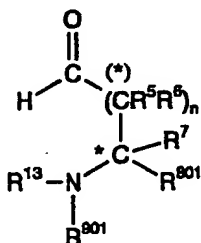


kyl substituiertes Phenyl steht,  $R^{10}$  niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl oder durch mit einer geeigneten Schutzgruppe geschütztes Hydroxy substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet und  $R^{1101}$  für eine Silyl-Schutzgruppe steht, nacheinander mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base, einem metallorganischen Reagenz der allgemeinen Formel VII,



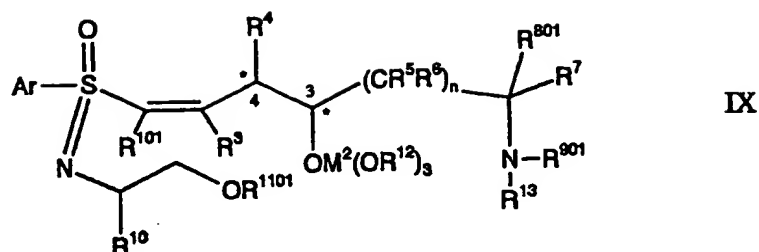
VII

worin X für Halogen steht,  $M^2$  ein vierwertiges Übergangsmetall bedeutet und  $R^{12}$  für niederes Alkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl steht, und einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



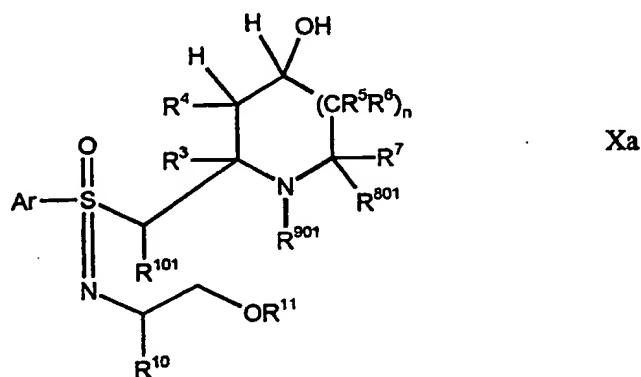
VIII

worin  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $n$  die obigen Bedeutungen besitzen,  $R^{801}$  die Bedeutung von  $R^8$  besitzt, wobei allfällige reaktive Gruppen nötigenfalls durch basenstabile Schutzgruppen blockiert sind,  $R^{901}$  für Wasserstoff oder gemeinsam mit  $R^{801}$  für eine  $C_3$ - $C_4$ -Äthylenkette steht und  $R^{13}$  eine Amino-Schutzgruppe bedeutet, welche bei ihrer Abspaltung ein Stickstoff-Nucleophil hinterläßt, umgesetzt zu einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



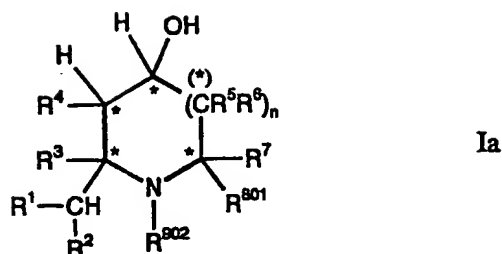
worin  $R^{101}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{901}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{1101}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $n$ ,  $Ar$  und  $M^2$  obige Bedeutungen besitzen,

- b) die erhaltene Verbindung der Formel IX durch Behandlung mit einem zur Entfernung der Gruppe  $R^{13}$  geeigneten Reagenz überführt in eine Verbindung der allgemeinen Formel Xa,



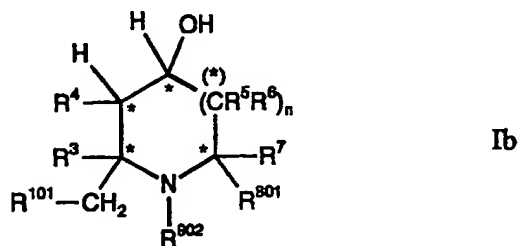
worin  $R^{101}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{901}$ ,  $R^{10}$ ,  $n$  und  $Ar$  obige Bedeutungen besitzen und  $R^{11}$  für Wasserstoff oder eine Silylschutzgruppe steht und, sofern  $R^{901}$  für Wasserstoff steht, das Stickstoffatom im cyclischen Grundgerüst der entstandenen Verbindung der Formel Xa mit einer basenstabilen Schutzgruppe blockiert und eine gegebenenfalls noch vorhandene Silylschutzgruppe  $R^{11}$  abspaltet, und

- c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



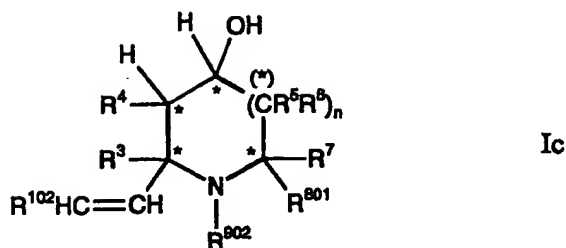
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen und  $R^{902}$  für eine basenstabile Schutzgruppe oder gemeinsam mit  $R^{801}$  für eine  $C_3$ - $C_4$ -Alkylenkette steht,

ca) eine erhaltene Verbindung der Formel Xa oder eine durch Abspaltung der Silylschutzgruppe  $R^{11}$  entstandene Verbindung mit einem zur reduktiven Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung geeigneten Reagenz umgesetzt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib,



worin  $R^{101}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{902}$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

cb) in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin  $R^{101}$  nicht für Wasserstoff steht, die Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung nach elektrophiler Aktivierung der Sulfonimidoyl-Einheit unter den Bedingungen einer baseninduzierten Eliminierung spaltet, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic,



worin  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{902}$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen und  $R^{102}$  für  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl steht oder für gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl steht, dessen niedere Alkylenkette 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, zu erhalten,

und eine erhaltene Verbindung der Formel Ia gewünschtenfalls einmal oder mehrmals durch Umsetzung, jeweils unter Inversion der Konfiguration am Ringkohlenstoffatom in 3-Position der Verbindungen der Formel Ia, mit einem zur Wiedererzeugung einer OH-Gruppe oder zu Erzeugung einer  $NH_2$ -Gruppe in der 3-Position geeigneten nucleophilen Reagenz umgesetzt und/oder gewünschtenfalls allfällige Schutzgruppen in Verbindungen der Formel Ia wieder abspaltet und gewünschtenfalls die gegebenenfalls freigesetzte NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts mit einem zur N-Alkylierung oder einem zur Amidbildung befähigten Reagenz umgesetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert, um Verbindungen der Formel I zu erhalten und freie Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls zu Säureadditionssalzen umgesetzt, oder Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I zu freien Verbindungen umsetzt. Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung neue azacyclische Verbindungen.

Sofern in Verbindungen der Formel I oder in anderen im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen

Substituenten niederes Alkyl bedeuten oder enthalten, kann dieses verzweigt oder unverzweigt sein und üblicherweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Sofern in den Definitionen der Substituenten von Verbindungen der Formel I oder der Formel X Substituentenbestandteile, beispielsweise an Phenylringe gebundene Reste, ein- oder mehrfach enthalten sein können, können diese üblicherweise ein- bis dreifach enthalten sein. Sofern in Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, können üblicherweise ein bis drei Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sein. Vorzugsweise kann ein Kohlenstoffatom durch ein Heteroatom ersetzt sein. Sofern Substituenten eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten können, können cyclische Substituenten, je nach Ringgröße, üblicherweise 1 - 4 Doppelbindungen enthalten und können bevorzugt aromatische Systeme bilden. Aliphatische Substituenten können je nach Kettenlänge beispielsweise 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten.

Vorzugsweise können Verbindungen der Formel Ia hergestellt werden, worin die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  jeweils für Wasserstoff stehen. Besonders bevorzugt können Verbindungen der allgemeinen Formel Ib hergestellt werden, insbesondere dann, wenn der Substituent  $R^{101}$  Wasserstoff bedeutet.

Der Substituent  $R^3$  kann vorzugsweise für Wasserstoff stehen oder kann gemeinsam mit  $R^4$  eine gegebenenfalls überbrückte  $C_3$ - $C_6$ -Alkylenkette bilden. Bevorzugt können solche Verbindungen der Formel I isomerenrein hergestellt werden, worin  $R^4$  nicht Wasserstoff, sondern beispielsweise niederes Alkyl, bedeutet. Sofern  $R^4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, verläuft die Ringschlußreaktion zu Verbindungen der Formel Xa in Verfahrensschritt b) mit einer besonders hohen Selektivität und die aus den Verbindungen der Formel Xa

erhaltenen Verbindungen der Formel Ia und der Formel I können mit einem besonders geringen Anteil an Nebenprodukten erhalten werden. Sofern  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam für eine gegebenenfalls überbrückte  $C_3$ - $C_6$ -Alkylenkette stehen, kann die Alkylenkette vorzugsweise 3 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Sofern die Alkylenkette überbrückt ist, kann die überbrückende Kette vorzugsweise 1 Kohlenstoffatom besitzen, welches vorzugsweise durch Diniederalkyl substituiert sein kann. Insbesondere können  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, woran sie gebunden sind, das 7,7-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-System bilden.

Sofern der Substituent  $R^8$  gegebenenfalls verestertes Carboxy bedeutet oder enthält, kann die Carboxylgruppe mit üblichen, nicht sterisch gehinderten Alkoholen verestert sein, beispielsweise mit gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltenden cycloaliphatischen oder geradkettigen oder verzweigten aliphatischen  $C_1$ - $C_6$ -Alkoholen, welche gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, oder auch mit gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituierten Phenylniederalkylalkoholen. Sofern  $R^8$  gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino bedeutet oder enthält, kann die darin enthaltene Aminogruppe beispielsweise einfach substituiert sein durch  $C_3$ - $C_8$ -Cyloalkylniederalkanoyl oder geradkettiges oder verzweigtes aliphatisches  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyl, welche gegebenenfalls jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, oder die Aminogruppe kann einfach substituiert sein durch gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkanoyl oder die Aminogruppe kann beispielsweise auch ein- oder zweifach substituiert sein durch  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkylniederalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes alipha-

tisches C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welche gegebenenfalls jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen oder niederes Alkoxy substituiert sein können, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder die Aminogruppe kann beispielsweise mit einer geeigneten Aminoschutzgruppe geschützt sein. Sofern R<sup>8</sup> ein gegebenenfalls substituiertes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bedeutet oder enthält, kann dieses beispielsweise für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, p-Bromphenyl oder 3-Indolyl stehen.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I, Ia, Ib und/oder Ic, welche sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren problemlos herstellen lassen, weisen als Substituenten R<sup>8</sup> bzw. R<sup>801</sup> Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Niederalkylphenyl oder Niederalkyloxyniederalkyl auf oder enthalten beispielsweise auch einen aus R<sup>8</sup>, bzw. R<sup>801</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gebildeten anellierten aromatischen 6-Ring. Ebenso lassen sich Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, und/oder Ic problemlos herstellen, worin R<sup>801</sup> gemeinsam mit R<sup>901</sup> eine C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylenkette bildet.

Geeignete Schutzgruppen, welche in den im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen Verbindungen verwendet werden können, sind beispielsweise bekannt aus McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press oder aus Green, Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience Publication.

Die Deprotonierung von Verbindungen der Formel II mit geeigneten Basen und die Umsetzung der deprotonierten Verbindungen der Formel II mit metallorganischen Reagenzien der Formel VII und anschließend mit den Aminoaldehyden der Formel VIII zu den Verbindungen der Formel IX in Verfahrensschritt a) kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten pola-

ren oder schwach polaren aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise in cyclischen oder offenkettigen Niederalkylethern wie Diethylether (= Ether) oder Tetrahydrofuran (= THF), in niedermolekularen Polyethylenglykolethern wie Diethylendimethylether (= Diglyme) oder in substituierten Benzolen wie Toluol oder Xylol durchgeführt werden. Vorzugsweise können schwach polare Lösungsmittel wie substituierte Benzole, insbesondere Toluol, verwendet werden. Sofern Toluol als Lösungsmittel verwendet wird, werden besonders gute Ausbeuten der Produkte der Formel IX bzw. der daraus erhaltenen Produkte der Formel Xa erhalten. Vorteilhaft kann die Reaktion als Eintopf-Reaktion ausgeführt werden, indem man ein vorzugsweise isomerenreines 2-Alkenylsulfoximid der Formel II in einem vorstehend genannten geeigneten Lösungsmittel bei tiefer Temperatur, beispielsweise zwischen -100 °C und -50 °C, vorzugsweise bei -78 °C, etwa 5 bis 30 Minuten lang mit einer geeigneten Base deprotoniert, die deprotonierte Form der Verbindung der Formel II bei leicht erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen -20 °C und 10 °C, vorzugsweise bei 0 °C, mit einem metallorganischen Reagenz der Formel VII transmetalliert und anschließend wieder bei tiefer Temperatur, beispielsweise zwischen -100 °C und -50 °C, vorzugsweise bei -78 °C, das erhaltene Zwischenprodukt mit einem N-geschützten Aminoaldehyd der Formel VIII umsetzt. Als Basen zur Deprotonierung von Verbindungen der Formel II eignen sich vorzugsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Üblicherweise kann die Base in einem geringen Überschuß, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1:1,05 bis etwa 1:1,20, bezogen auf die Menge der eingesetzten Verbindung der Formel II, verwendet werden. In metallorganischen Reagenzien der Formel VII kann X für Halogen, vorzugsweise für Chlor stehen. Als vierwertiges Übergangsmetall  $M^2$  kann beispielsweise Zirkon, vorzugsweise aber Titan verwendet werden. Als Substituenten  $R^{12}$  eignen sich beispielsweise verzweigte und unverzweigte Niederalkylgruppen, vorzugsweise Isopropyl. Besonders bevorzugt kann als Verbindung der For-



mel VII Chlortris(isopropoxy)titan verwendet werden. Das metallorganische Reagenz wird vorteilhaft in einem geringen Überschuß, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1,1:1 bis 1,3:1, bezogen auf die eingesetzte Menge der Verbindung der Formel II, verwendet.

Die Verbindungen der Formel VIII stellen geschützte chirale  $\alpha$ - oder  $\beta$ - Aminoaldehyde dar und können vorzugsweise isomerenrein eingesetzt werden. Als bei Ihrer Abspaltung ein nucleophiles Stickstoffatom in Verbindungen der Formel VIII erzeugende Schutzgruppen  $R^{13}$  eignen sich vorzugsweise basenlabile Schutzgruppen. Besonders bevorzugt kann die Fluoren-9-yl-methyloxycarbonyl-Schutzgruppe (= Fmoc) als Gruppe  $R^{13}$  verwendet werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe  $R^{13}$  und die Ringschlußreaktion können vorzugsweise in einem einzigen Reaktionsschritt erfolgen, sofern Fmoc als Schutzgruppe eingesetzt wird.

In den Ausgangsverbindungen der Formel VIII besitzt der Substituent  $R^{801}$  die für  $R^8$  angegebene Bedeutung, wobei jedoch allenfalls im Substituenten  $R^8$  enthaltene reaktive Gruppen, beispielsweise Hydroxy, Amino, Mercapto oder Carboxy, jeweils durch an sich bekannte basenstabile Schutzgruppen, beispielsweise gegen nicht-nucleophile oder schwach-nucleophile Basen wie Pyridin stabile Schutzgruppen, blockiert sind, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Isomerenreine Aminoaldehyde der Formel VIII sind bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden. So können beispielsweise die Aldehyde der Formel VIII durch an sich bekannte schonende Oxidationsverfahren aus den zu den Aldehyden korrespondierenden primären Alkoholen erhalten werden. Als schonende Oxidationsverfahren eignen sich solche Verfahren, welche keine Racemisierung der Chiralitätszentren in Verbindungen der Formel VIII verursachen, beispielsweise die Oxidation mit aktiviertem Oxalylchlorid (= Swern-Oxidation) oder auch die Oxidation mit 1,1,1-Tri-

acetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (= Periodinan; Dess-Martin-Oxidation, siehe z. B. J. C. Martin et al. JACS 113 (1991) 7277-7287; D. B. Dess, J. C. Martin, Journal of Organic Chemistry 48 (1983) 4155 - 4156). Sofern die Oxidation nach der vorstehend angegebenen Dess-Martin Methode erfolgt, kann ein Aminoaldehyd der Formel VIII nach einem in der vorstehenden Literatur angegebenen Verfahren oder einem hierzu analogen Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise kann ein als Vorläufer für einen Aldehyd der Formel VIII in Frage kommender primärer Alkohol in einem dipolar-aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem halogenierten niederen Alkan wie Dichlormethan, mit einem geringen Überschuß des Triacetoxy-Periodinans, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 1,2:1 bis etwa 1,4:1, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel VIII, umgesetzt werden. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen -20 °C und Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0 °C, durchgeführt werden.

Die zu den Aldehyden der Formel VIII korrespondierenden primären Alkohole sind bekannt oder können durch an sich bekannte Verfahren aus bekannten Vorläuferverbindungen hergestellt werden. Beispielsweise können die primären Alkohole durch an sich bekannte Reduktionsverfahren, beispielsweise durch Reduktion mit komplexen Alkalimetallhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid, aus den entsprechenden freien Aminocarbonsäure-Vorläuferverbindungen hergestellt werden. Vorzugsweise sind Aminocarbonsäuren geeignet, welche bereits in isomerenreiner, beispielsweise enantiomerenreiner Form vorliegen, wie die an sich bekannten natürlich vorkommenden 20 proteinogenen  $\alpha$ -Aminosäuren. Ebenso können kommerziell erhältliche, beispielsweise von der Firma ChiroTech, Cambridge, (Katalog "The ChiroChem™ Collection, Series 1, Fmoc unnatural amino acids for medicinal and combinatorial chemists", SCRIP Nr. 2311/20.02.1998, Seite 15) erhältliche nicht-natürliche isomerenreine  $\alpha$ -Aminosäuren verwendet werden. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $n = 1$  ist, kann zweckmäßi-

gerweise von an sich, beispielsweise aus Nohira et al., Bulletin of the Chemical Society of Japan 43 (1970) 2230 ff., bekannten isomerenreinen  $\beta$ -Aminosäuren ausgegangen werden. Weiterhin können für die Erfindung geeignete isomerenreine  $\beta$ -Aminosäuren auch aus isomerenreinen  $\alpha$ -Aminosäuren durch Homologisierung, beispielsweise durch Homologisierung nach Arndt-Eistert gemäß den Methoden von D. Seebach et al., Helvetica Chimica Acta (= HCA) 79 (1996) 913-941; 2043 ff. und Synlett (1997) 437 ff., hergestellt werden.  $\alpha$ -chirale  $\beta$ -Aminosäuren, worin  $R^5$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, können auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch asymmetrische Alkylierung von chiralen Oxazolidinonen mit Chlormethylamiden nach der Methode von D. Seebach et al., Synlett (1997) 437 ff., oder auch nach anderen, an sich bekannten Methoden erhalten werden.

Die gewünschten Schutzgruppen  $R^{13}$  können nach an sich bekannten Methoden in Verbindungen der Formel VIII oder deren vorstehend genannten Vorläuferverbindungen eingeführt werden.

Im Verfahrensschritt a) entstehen durch die Reaktion zwischen einem chiralen Aminoaldehyd der Formel VIII und dem aus einem 2-Alkenylsulfoximid der Formel II durch Deprotonierung und Transmetallierung entstandenen chiralen Zwischenprodukt in den Vinylsulfoximiden der Formel IX zwei neue stereogene Kohlenstoffatome. Diese neuen stereogenen Kohlenstoffatome sind die Atome C-3 und C-4 in Verbindungen der Formel IX. Die Substituenten  $R^4$  an C-4 und  $OM^2(OR^{12})_3$  an C-3 nehmen bei der Bildung der Vinylsulfoximide der Formel IX nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in der Regel mit hoher Selektivität von mindestens 95 % eine "anti"-Orientierung zueinander ein. Die Absolutkonfigurationen an den neu entstehenden Chiralitätszentren C-3 und C-4 werden hierbei während der Reaktion jeweils durch die Absolutkonfiguration am Schwefelatom in Verbindungen der Formel II im Sinne einer regio- und diastereokontrollierten Reaktion gesteuert. Sofern das Schwefel-

atom in Verbindungen der Formel II R-Konfiguration besitzt, wird die prochirale Carbonylgruppe in den Aldehyden der Formel VIII von der *Si*-Seite angegriffen. Sofern dagegen das Schwefelatom in Verbindungen der Formel II S-Konfiguration besitzt, wird die prochirale Carbonylgruppe in den Aldehyden der Formel VIII von der *Re*-Seite angegriffen. Durch die auf diese Weise festgelegte absolute Konfiguration der Verbindungen der Formel IX ist auch die Stereochemie der Verbindungen der Formeln Ia, Ib und Ic an den entsprechenden Chiralitätszentren als eine "cis"-Orientierung festgelegt. Die Absolutkonfiguration am chiralen Kohlenstoffatom eines Aminoaldehyds der Formel VIII hat kaum Einfluß auf die Stereochemie an den Kohlenstoffatomen C-3 und C-4 der Verbindungen der Formel IX.

Die Behandlung von Verbindungen der Formel IX mit einem zur Abspaltung der Schutzgruppe  $R^{13}$  geeigneten Reagenz im Verfahrensschritt b) um Verbindungen der Formel Xa zu erhalten, kann direkt im Anschluß an Verfahrensschritt a) *in situ* auf an sich bekannte Weise erfolgen, ohne daß eine Isolierung der Verbindungen der Formel IX notwendig ist. Die Reaktion kann demgemäß in vorstehend angegebenen Lösungsmitteln und bei vorstehend angegebenen Temperaturen zwischen  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt werden. Basenlabile Schutzgruppen können beispielsweise mit an sich bekannten, in dem Reaktionsgemisch löslichen nicht-nucleophilen oder schwach nucleophilen organischen Basen abgespalten werden. Sofern die FMOC-Gruppe als Aminoschutzgruppe  $R^{13}$  verwendet wird, ist Piperidin als Base zu deren Abspaltung bevorzugt. Üblicherweise wird die Base in einer überstöchiometrischen Menge eingesetzt, beispielsweise im Molverhältnis von etwa 5:1 bis etwa 15:1, vorzugsweise von etwa 10:1, bezogen auf die eingesetzte Menge an aus Verbindungen der Formel II entstandenen Verbindungen der Formel IX. Nach erfolgter Zugabe der Base kann zuerst auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , später auf Raumtemperatur, aufgetaut werden und das Reaktionsgemisch kann in üblicher Weise aufgearbeitet werden, wobei gegebenenfalls ent-

standene Nebenprodukte auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Kristallisieren und/oder Chromatographie abgetrennt werden können.

Durch die Abspaltung der Aminoschutzgruppe  $R^{13}$  aus Verbindungen der Formel IX, vorzugsweise durch deren baseninduzierte Abspaltung, wird eine Ringschlußreaktion zu Verbindungen der Formel Xa eingeleitet. Insbesondere für Verbindungen der Formel IX, worin  $R^4$  nicht für Wasserstoff steht, verläuft die Cyclisierungsreaktion in der Weise, daß der Sulfonyldoylrest in 5-Position der entstehenden Verbindung der Formel Xa vorzugsweise die "trans"-Stellung zur Hydroxylgruppe in 3-Position des entstehenden Ringgerüsts einnimmt.

In entstandenen Azacyclen, welche ein sekundäres Ringstickstoffatom enthalten, kann anschließend dieses Stickstoffatom auf an sich bekannte Weise mit einer Verbindung, welche eine zur Reaktion mit einem sekundären Amin geeignete Gruppe enthält, weiter umgesetzt werden. Beispielsweise kann eine Umsetzung des Stickstoffatoms mit an sich bekannten Carbonsäuren zur Ausbildung von Peptidbindungen erfolgen. Ebenso kann das vorgenannte Stickstoffatom auch auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid wie einem Phenylniederalkylhalogenid, beispielsweise Benzylchlorid, alkyliert werden. Nach diesen vorstehend beschriebenen Methoden oder auf andere an sich bekannte Weise, kann das Stickstoffatom auch mit einer üblichen Aminoschutzgruppe, vorzugsweise einer basenstabilen Schutzgruppe, blockiert werden. Insbesondere ist es vorteilhaft, das Ringstickstoffatom in Verbindungen der Formel Xa mit einer basenstabilen Schutzgruppe zu blockieren, wenn Verbindungen der Formel Ib hergestellt werden sollen. Als basenstabile Schutzgruppe eignen sich vorzugsweise ein Carbamat bildende Schutzgruppen, insbesondere die tert-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (= BOC).

Aus Verbindungen der Formel Xa können allfällige Schutzgruppen gewünschtenfalls auch auf an sich bekannte Weise, gegebenenfalls selektiv, wieder abgespalten werden. So kann es insbesondere vorteilhaft sein, aus Verbindungen der Formel Xa eine gegebenenfalls nach dem Verfahrensschritt b) noch vorhandene Silylschutzgruppe R<sup>11</sup> vor der Umsetzung mit einem zur reduktiven Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung geeigneten Reagenz im Verfahrensschritt ca) auf an sich bekannte Weise abzuspalten, sofern diese Abspaltung der Silylschutzgruppe im Verfahrensschritt b) nicht spontan geschehen ist. Als Beispiel für eine Silylschutzgruppe, welche im Verfahrensschritt b) üblicherweise spontan abgespalten wird, ohne daß es einer zusätzlichen Behandlung bedarf, sei Trimethylsilyl (= TMS) genannt.

Verbindungen der Formel Xa oder aus Verbindungen der Formel Xa durch Abspaltung von Schutzgruppen erhältliche Verbindungen sind neue Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften und können beispielsweise als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I dienen. Das (2S,3R,4R,5R,S<sub>8</sub>)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-{N-[(S)-1-hydroxy-3-methylbut-2-yl]-4-methylphenylsulfonimidoylmethyl}-4-methyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)pyrrolidin ist bereits bekannt aus der Veröffentlichung im Internet unter der Adresse "www.iucr.ac.uk" von M. Bolte, Acta Crystallographica Section C, electronically published paper QA0019 [(IUCr) Acta C Paper QA0019]. In der angegebenen Veröffentlichung ist jedoch kein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung angegeben.

Die reduktive Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa oder in einer aus einer Verbindung der Formel Xa durch die vorstehend beschriebenen Umsetzungen am Ring-Stickstoffatom erhaltenen Verbindung im Verfahrensschritt ca) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der

Formel VII angegebenen polaren oder schwach polaren Lösungsmittel oder in Gemischen dieser Lösungsmittel durchgeführt werden. Vorzugsweise kann THF verwendet werden. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen -20 °C und Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0 °C ausgeführt werden. Als Reagenzien zur Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung eignen sich beispielsweise Reduktionsmittel wie Raney-Nickel, Lithiumnaphthalenid oder Samarium-(II)-iodid. Vorzugsweise kann Samarium-(II)-iodid eingesetzt werden.

Sofern die Desulfurierung mit Samarium-(II)-iodid durchgeführt wird, kann dieses auf an sich bekannte Weise in situ aus Samarium und Diiodmethan erzeugt werden. Üblicherweise wird hierbei das Samarium-(II)-iodid in einer überstöchiometrischen Menge, beispielsweise in einem Molverhältnis von etwa 3:1 bis etwa 7:1, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel Xa, verwendet. Zur Durchführung der Reaktion gibt man dem Reaktionsgemisch aus Verbindung der Formel Xa und Samariumdiiodid eine Protonenquelle, wie eine in dem verwendeten Lösungsmittel lösliche protische Verbindung, in einer geeigneten Menge zu. Als Protonenquelle kann beispielsweise ein niedriger Alkohol wie Methanol verwendet werden. Vorzugsweise wird wasserfreies Methanol verwendet. Eine geeignete Menge der Protonenquelle kann beispielsweise zwischen 2 und 5 Äquivalente, bezogen auf ein Äquivalent der in einer Verbindung der Formel Xa enthaltenen Menge an Schwefel, betragen. Besonders vorteilhaft können hierbei Verbindungen der Formel Xa eingesetzt werden, worin ein sekundäres Ringstickstoffatom durch eine Carbamat-Schutzgruppe, vorzugsweise die BOC-Schutzgruppe, blockiert ist.

Die Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung unter den Bedingungen einer baseninduzierten reduktiven Eliminierung in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin R<sup>101</sup> nicht Wasserstoff bedeutet, oder in einer aus einer Verbindung der Formel Xa durch die vorstehend beschriebenen Umsetzungen am

Ring-Stickstoffatom erhaltenen Verbindung im Verfahrensschritt ca) zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic, kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel VII angegebenen polaren oder schwach polaren Lösungsmittel oder auch in einem teilhalogenierten Niederalkyl-Lösungsmittel wie Dichlormethan durchgeführt werden. Vorzugsweise kann Dichlormethan verwendet werden. Als Basen zur Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung durch  $\beta$ -Eliminierung eignen sich nicht-nucleophile organische Basen wie bicyclische Amidine, beispielsweise 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-5-nonen (= DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (= DBU). Vorzugsweise kann DBU verwendet werden. Zweckmäßigerweise wird die Reaktion so ausgeführt, daß die Sulfonimidoyl-Gruppe einer oben angegebenen Verbindung der Formel Xa auf an sich bekannte Weise elektrophil aktiviert wird. Hierzu kann die Verbindung der Formel Xa bei Temperaturen zwischen -25 °C und -15 °C mit einer zur Bildung einer guten Abgangsgruppe aus der Sulfonylgruppe geeigneten Verbindung oder mit einem Niederalkyloxonium-Tetrafluoroborat wie dem als "Meerwein-Salz" bekannten Trimethyloxonium-tetrafluoroborat, umgesetzt werden. Reagenzien, welche durch Angriff an der Sulfonylgruppe eine gute Abgangsgruppe bilden können, sind beispielsweise Ester oder Halogenide von Sulfonsäuren wie Methansulfonsäurechlorid, Trifluormethansulfonsäurechlorid, Trifluormethansulfonsäure-Methylester (= Methyl-Triflat) oder Trifluormethansulfonsäure-Trimethylsilylester (= TMS-Triflat). Vorzugsweise kann Methyl-Triflat eingesetzt werden. Üblicherweise läßt man das entstandene Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung auf Raumtemperatur auftauen und gibt anschließend die vorgenannte Base zu.

In den erhaltenen Verbindungen der Formel Ia ist die im Verfahrensschritt b) durch Ringschluß zu Verbindungen der Formel Xa entstandene relative Orientierung des Sulfonimidoyl-Substituenten in 5-Position und der Hydroxylgruppe in



3-Position als eine "trans"-Orientierung zueinander festgelegt. Verbindungen der Formel I, worin der Substituent YH in 3-Position Hydroxy oder Amino bedeuten kann und/oder worin die Substituenten YH in 3-Position und  $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$  in 5-Position auch in "cis"-Orientierung zueinander stehen können, können gewünschtenfalls aus Verbindungen der Formel Ia durch eine ein- oder mehrmals durchgeführte, unter Inversion verlaufende, nucleophile Substitutionsreaktion am Ringkohlenstoffatom in 3-Position erhalten werden. Derartige nucleophile Substitutionsreaktionen sind an sich bekannt und können beispielsweise unter den Bedingungen einer Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden (siehe z. B. Mitsunobu, *Synthesis* 1 (1981) 1 - 28).

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin YH für Hydroxy steht und worin die Substituenten OH in 3-Position und  $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$  in 5-Position in "cis"-Orientierung zueinander stehen, kann zweckmäßig eine Mitsunobu-Reaktion in der Weise ausgeführt werden, daß man eine Lösung von einer Verbindung der Formel Ia, worin allenfalls weitere vorhandene Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen blockiert sind, und von Triphenylphosphin, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel wie einem cyclischen oder offenkettigen Niederalkylether, beispielsweise Diethylether oder THF, zu einer Vorlage einer Lösung von Diethylazodicarboxylat (= DEAD) und einer Säure, beispielsweise Phosphorsäure oder eine Carbonsäure wie Benzoesäure, hinzugegeben werden. Die Reaktion kann vorzugsweise bei Raumtemperatur ausgeführt werden. Der auf diese Weise erhaltene Ester einer gewünschten Verbindung der Formel I kann gewünschtenfalls anschließend noch auf an sich bekannte Weise gespalten werden, um die freie Hydroxylgruppe in der 3-Position zu erhalten.

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin Y für NH steht und worin die Substituen-

ten Amino in 3-Position und  $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$  in 5-Position in "cis"-Orientierung zueinander stehen, kann zweckmäßig eine Mitsunobu-Reaktion in der Weise ausgeführt werden, daß man eine Lösung von DEAD in einem vorstehend genannten inerten Lösungsmittel zu einer Vorlage einer Lösung von Triphenylphosphin, einer Verbindung der Formel Ia, worin allenfalls weitere vorhandene Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen blockiert sind, und einem zur nucleophilen Substitution einer Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe in aliphatischen Resten geeigneten Reagenz wie Phthalimid, zugibt. Das entstandene Zwischenprodukt, beispielsweise ein N-substituiertes Phthalimid, kann dann in einem protischen Lösungsmittel wie einem niederen Alkanol, beispielsweise Ethanol, mit einem zur Freisetzung des entstandenen Amins der Formel I geeigneten Reagenz wie Hydrazin behandelt werden.

Sofern beispielsweise Verbindungen der Formel I gewünscht sind, worin Y für NH steht und worin die Substituenten YH in 3-Position und  $R^1\text{-CHR}^2\text{-}$  in 5-Position in "trans"-Orientierung zueinander stehen, kann in einer vorstehend angegebenen Verbindung der Formel Ia zuerst eine oben beschriebene Inversion des Ringkohlenstoffatoms in 3-Position unter Erhalt des Hydroxy-Substituenten durchgeführt werden und an diesem Zwischenprodukt der Formel I kann dann noch eine oben beschriebene Substitution der Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe unter erneuter Inversion des Ringkohlenstoffatoms in 3-Position durchgeführt werden.

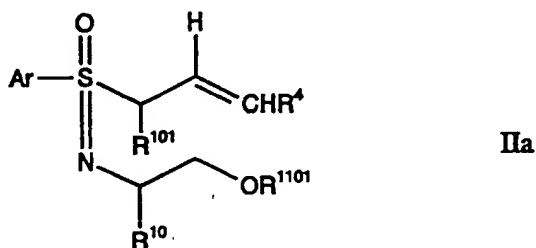
Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Allfällige Schutzgruppen können gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise, gegebenenfalls selektiv, wieder abgespalten werden und die Gruppe YH kann gewünschtenfalls mit an sich bekannten Schutzgruppen blockiert werden. Die gegebenenfalls freigesetzte NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts kann gewünschtenfalls mit vorstehend genannten, zur

N-Alkylierung oder zur Amidbildung befähigten, Reagenzien umgesetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert werden. Gewünschtenfalls können Verbindungen der Formel I, welche basische Aminogruppen enthalten, auf an sich bekannte Weise in Säureadditionssalze überführt werden. Als Säuren eignen sich hierfür beispielsweise Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Säuren wie Sulfonsäuren, beispielsweise Methylsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder Carboxylsäuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure oder Citronensäure.

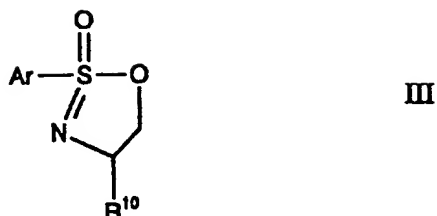
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, Ib und Ic sind neue Verbindungen und stellen wertvolle Ausgangsstoffe, beispielsweise zur Herstellung chiraler Katalysatoren für die asymmetrische Synthese, für die Herstellung biologisch aktiver Alkaloide oder Porphyrine sowie für die Herstellung pharmakologisch interessanter Verbindungen dar.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Beispielsweise können Verbindungen der allgemeinen Formel IIa



worin  $R^{101}$ ,  $R^4$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{1101}$  und Ar obige Bedeutungen besitzen, hergestellt werden, indem man ein Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



worin Ar und R<sup>10</sup> obige Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



worin R<sup>101</sup> und R<sup>4</sup> obige Bedeutungen besitzen und M<sup>1</sup> für eine einwertige, ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall und ein Halogenatom enthaltende Gruppe steht, umgesetzt und eine bei dieser Umsetzung allenfalls freiwerdende Hydroxylgruppe mit einer Silyl-Schutzgruppe R<sup>1101</sup> blockiert.

Die Umsetzung eines Stereoisomers von cyclischen Sulfonimidaten der Formel III mit einem metallierten Alken der Formel IV zu einem isomerenreinen 2-Alkenylsulfoximid der Formel II kann in einem vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel VII angegebenen polaren oder schwach polaren aprotischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Vorzugsweise kann THF verwendet werden. Die Reaktion kann ausgeführt werden, indem man die Reaktanden bei einer Temperatur von -100 °C bis -50 °C, vorzugsweise bei -78 °C, in einem vorstehend angegebenen Lösungsmittel vermischt und die entstandene Reaktionsmischung kurze Zeit, z. B. 2 bis 10 Minuten, bei der angegebenen Temperatur reagieren läßt und anschließend auf eine höhere Temperatur unterhalb der Raumtemperatur, beispielsweise auf -20 °C bis 0 °C, erwärmen läßt. Nötigenfalls kann zur Vervollständigung der Reaktion noch einige Zeit bei -20 °C bis 0 °C weitergerührt werden. Vorteilhaft ist es, die Verbindung der Formel

IV in überstöchiometrischen Mengen einzusetzen. Beispielsweise können 1,5 bis 2,5 Mol einer Verbindung der Formel IV mit einem Mol einer Verbindung der Formel III umgesetzt werden.

In den cyclischen Sulfonimidaten der Formel III kann Ar vorzugsweise für 4-Methylphenyl (= p-Tolyl) stehen. R<sup>10</sup> kann insbesondere Methyl, Isopropyl, Isobutyl oder Phenyl bedeuten und steht vorzugsweise für Isopropyl.

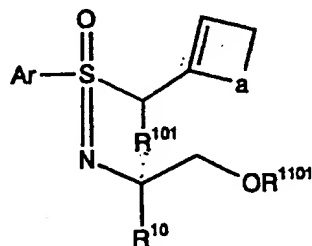
Um eine gewünschte stereochemisch kontrollierte Herstellung der Verbindungen der Formel I zu erzielen, sollten die Sulfonimide der Formel III in isomerenreiner Form verwendet werden. Als isomerenrein soll im Rahmen der vorliegenden Erfindung grundsätzlich ein Isomerenüberschuß (= Enantiomerenüberschuß, ee oder Diastereoisomerenüberschuß, de) eines reinen Isomers von mindestens 95 % verstanden werden. In den im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen Formeln bezeichnet das "\*"-(Sternchen) Zeichen jeweils ein Chiralitätszentrum, welches üblicherweise isomerenrein entsteht oder aus üblicherweise isomerenrein eingesetzten Edukten stammt. Sofern nicht-isomerenreine, beispielsweise racemische, Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendet werden, können nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren natürlich auch Isomerengemische von Verbindungen der Formel I erhalten werden. Sofern Sulfonimide der Formel III eingesetzt werden, worin das chirale Schwefelatom und das den Substituenten R<sup>10</sup> tragende chirale Kohlenstoffatom unterschiedliche Absolutkonfigurationen aufweisen (d. h. wenn z. B. das Schwefelatom R-Konfiguration besitzt und das den Substituenten R<sup>10</sup> tragende Kohlenstoffatom S-Konfiguration aufweist), werden besonders gute Ergebnisse bezüglich der stereochemischen Reinheit der Produkte der Formel I erzielt. Besonders bevorzugt können als Verbindungen der Formel III das (R<sub>S</sub>)-4(R)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ<sup>6</sup>, 3]oxathiazol-2-oxid und das (S<sub>S</sub>)-(4R)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ<sup>6</sup>, 3]-oxathiazol-2-oxid verwendet wer-

den. Die Ausdrücke  $R_S$  und  $S_S$  bezeichnen jeweils die Absolutkonfiguration am chiralen Schwefelatom. Sulfonimide der Formel III sind beispielsweise bekannt aus Reggelin et al., Tetrahedron Letters (= TL) 33 (1992) 6959-6962 oder aus Reggelin et al., TL 36 (1995) 5885-5886 und können nach den dort jeweils angegebenen oder dazu analogen Verfahren isomerenrein hergestellt werden.

In den metallierten Verbindungen der Formel IV kann die einwertige Gruppe  $M^1$  ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium, oder eine ein Erdalkalimetall und zusätzlich ein Halogenatom enthaltende Gruppe bedeuten. Als Erdalkalimetall ist Magnesium bevorzugt. Als Halogen kann Chlor, Brom oder Iod eingesetzt werden. Insbesondere können als metallierte Verbindungen der Formel IV an sich bekannte lithiierte Alkenylverbindungen oder an sich bekannte magnesiumorganische Alkenylverbindungen wie Alkenyl-Grignard-Reagenzien verwendet werden.

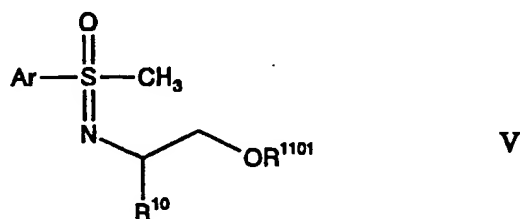
Üblicherweise wird eine bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV zu Verbindungen der Formel IIa freiwerdende Hydroxylgruppe mit einer geeigneten Silyl-Schutzgruppe  $R^{101}$  blockiert, um unerwünschte Folgereaktionen zu verhindern. Als Silyl-Schutzgruppe  $R^{101}$  in Verbindungen der Formel IIa kann vorzugsweise Trimethylsilyl (= TMS) verwendet werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIb,



IIb

worin  $R^{101}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{1101}$  und Ar obige Bedeutungen besitzen und a Methylen bedeutet oder eine  $C_2$ - $C_5$ -Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes  $C_1$ - $C_2$ -Alkylen überbrückt sein kann, können beispielsweise hergestellt werden, indem man ein Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin  $R^{10}$ ,  $R^{1101}$  und Ar obige Bedeutungen besitzen, mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base deprotoniert, die deprotonierte Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin a obige Bedeutung besitzt, umsetzt, und das erhaltene Zwischenprodukt nacheinander mit einem Reagenz, welches die Abspaltung des aus der Carbonylgruppe der Verbindung der Formel VI stammenden Sauerstoffatoms ermöglicht und mit einer vorstehend angegebenen, zur Deprotonierung einer Verbindung der Formel V geeigneten Base behandelt.

Die Reaktionsfolge zur Herstellung von Cycloalkenylmethyl-Sulfoximid-Verbindungen der Formel IIb durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI kann zweckmäßig als Eintopf-Reaktionssequenz durchgeführt werden. Die Umsetzung eines Stereoisomers eines Methylsulfoximids der Formel V mit einer zu dessen Deprotonierung ge-

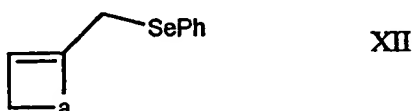
eigneten Base sowie die nachfolgenden Reaktionsschritte: Umsetzung der deprotonierten Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI, Behandlung des erhaltenen Zwischenproduktes mit einem Reagenz, welches die Abspaltung des aus der Carbonylgruppe der Verbindung der Formel VI stammenden Sauerstoffatoms ermöglicht und erneute Behandlung mit einer vorstehend angegebenen Base, sind an sich bekannt und können nach einem in Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777, angegebenen oder hierzu analogen Verfahren durchgeführt werden. Die Gruppe Ar sowie der Substituent  $R^{10}$  in Verbindungen der Formel V können die vorstehend für Verbindungen der Formel III angegebenen bevorzugten Bedeutungen besitzen. Als Silyl-Schutzgruppe  $R^{101}$  in Verbindungen der Formel V kann vorzugsweise tert.-Butyldimethylsilyl (= TBS) verwendet werden. Analog zu den vorstehend für Verbindungen der Formel III angegebenen bevorzugten stereochemischen Gegebenheiten können als Verbindungen der Formel V vorzugsweise das  $[S_S, N(1S)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid und das  $[R_S, N(1R)]$ -N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid eingesetzt werden. Als Basen zur Deprotonierung von Verbindungen der Formel V eignen sich beispielsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Als Reagenzien, welche die Abspaltung von aus der Carbonylgruppe von Verbindungen der Formel VI stammenden Sauerstoffatomen ermöglichen, sind die vorstehend zur Bildung einer guten Abgangsgruppe durch Angriff am Sauerstoffatom der Sulfonylgruppe in Verbindungen der Formel Xa genannten Verbindungen geeignet. Bevorzugt kann TMS-Triflat eingesetzt werden.

Die alicyclischen Ketone der Formel VI sind bekannt. Beispielsweise können Cyclopentanon, Cyclohexanon oder Nopinon als Verbindungen der Formel VI eingesetzt werden. Sofern überbrückte cyclische Ketone als Verbindungen der Formel VI eingesetzt werden, ist es vorteilhaft, wenn die überbrückende



Alkylenkette wenigstens an eines der beiden in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe stehenden Kohlenstoffatome gebunden ist. Auf diese Weise werden die Reaktionsprodukte stets unter kontrollierter Regioselektivität gebildet.

Eine andere Möglichkeit, Verbindungen der Formel IIb zu erhalten, ist die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XII,



worin a und Ph obige Bedeutungen besitzen, jeweils mit einem zu deren lithiierender Deselenierung geeigneten Reagenz und die nachfolgende Umsetzung des jeweils entstandenen deselenierten lithiierten Zwischenproduktes mit einem Stereoisomer einer Verbindung der Formel III.

Die selenierten Verbindungen der Formel XII können auf an sich bekannte Weise aus den korrespondierenden Allylalkoholen durch Halogenierung und nachfolgende reduzierende Selenierung erhalten werden. Beispielsweise können die Verbindungen der Formeln XII nach dem von Reggelin et al. in JACS 118 (1996) 4765 - 4777 angegebenen oder hierzu analogen Verfahren erhalten werden. Als Beispiel für einen Allylalkohol, welcher sich zur Herstellung von selenierten Verbindungen der Formel XII eignet, sei Myrtenol genannt.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel IIb durch Umsetzung von Verbindungen der Formel XII mit Verbindungen der Formel III kann auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden, beispielsweise nach der in der Veröffentlichung von Reggelin et al., JACS 118 (1996) 4765-4777 angegebenen Methode zur Herstellung von Cycloalkenylsulfoximid-Verbindungen, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

In einer Variante der Erfindung können Verbindungen der Formel II, worin R<sup>101</sup> eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin R<sup>101</sup> für Wasserstoff steht, mit einer hierfür geeigneten Base einfach deprotoniert und anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,



worin R<sup>103</sup> die für R<sup>101</sup> angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff besitzt und Z für eine abspaltbare Fluchtgruppe steht, alkyliert. Als Basen für eine vorstehend angegebene Deprotonierung eignen sich beispielsweise lithiierte Niederalkylverbindungen wie n-Butyllithium. Als abspaltbare Fluchtgruppe Z in Verbindungen der Formel XI kann beispielsweise Halogen, vorzugsweise Brom oder Chlor, eingesetzt werden. Die Reaktion kann unter für diesen Reaktionstyp üblichen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne ihren Umfang zu beschränken.

Die Numerierung der Ringatome in den Beispielsverbindungen, insbesondere der chiralen Kohlenstoffatome, bezieht sich auf die in der allgemeinen Formel I angegebene Numerierung der Ringatome.

#### Beispiel 1

(+)-(2S,3S,4S,5S)-2-Isobutyl-3-hydroxy-4,5-dimethyl-N-tert.-butoxycarbonyl-pyrrolidin

- A) 6,0 g Fmoc-Amino-geschütztes S-2-Amino-4-methylpentanol (erhalten durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von Leucin) wurden unter Stickstoffatmosphäre und Wasseraus-

schluß in 100 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Vorlage gab man in einer Portion 10,0 g 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (= Periodinan) als Feststoff hinzu und rührte die entstandene Reaktionsmischung zwei Stunden lang bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf eine mit 100 ml Ether überschichtete Lösung aus 130 ml einer 10%igen wäßrigen Natriumthiosulfatlösung und 360 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahierte die wäßrige Phase einmal mit 100 ml Ether, wusch die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten wäßrigen Kochsalzlösung und trocknete über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der auf diese Weise erhaltene rohe Fmoc-geschützte S-2-Amino-4-methylvaleraldehyd wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zur Bestimmung der optischen Reinheit wurde ein Teil des erhaltenen Aldehyds durch Kristallisation aus Ether/-Hexan isoliert. Der Enantiomerenüberschuß wurde durch NMR-Spektroskopie unter Zugabe des chiralen Shift-Reagenzes Tris-[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-d-camphorato]-praseodym (III) [= Pr(hfc)<sub>3</sub>] bestimmt. Durch Integration der basisliniengetretenen Signale der Aldehydprotonen konnte der Enantiomerenüberschuß (ee) zu 95 % ermittelt werden.

- B) 1,82 g Magnesiumspäne wurden mit etwa 10 ml Diethylether überschichtet und durch Zugabe von 500 mg frisch destilliertem Crotylbromid aktiviert. Zu dieser Vorlage tropfte man eine Lösung von 10,0 g Crotylbromid (= cis/trans-1-Brom-2-Buten) in 100 ml Diethylether bei 0 °C unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß langsam zu. Das entstandene Gemisch wurde nach erfolgter Zugabe noch 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die entstandene

etherische Lösung von Crotylmagnesiumbromid wurde von nicht umgesetztem Magnesium abgetrennt und ohne weitere Aufarbeitung in Lösung direkt weiter umgesetzt.

Zur Gehaltsbestimmung der vorstehend hergestellten Grignard-Lösung wurde eine Lösung von 180 mg (-)-Menthol und einer Spatelspitze Phenanthrolin in 3,0 ml THF auf 0 °C abgekühlt. Durch Zugabe der Grignard-Lösung zu dieser Vorlage titrierte man bis zum Farbumschlag nach Rot und ermittelte durch Differenzwägung die benötigte Menge an Grignard-Lösung für die folgende Umsetzung. Aus dem Quotienten der eingewogenen Menthol-Menge in mmol und der Masse der zur Titration bis zum Farbumschlag benötigten Grignard-Lösung in g ergibt sich der Gehalt der Grignard-Lösung in mmol/g.

- C) Zu einer auf -40 °C gekühlten Lösung von 2,3g (+)-(R<sub>S</sub>)-4(R)-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ<sup>6</sup>,3]oxathiazol-2-oxid in 40 ml THF wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 46 g der vorstehend erhaltenen Lösung von Crotylmagnesiumbromid, gelöst in 100 ml Diethylether, zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch fünf Minuten lang bei der angegebenen Temperatur gerührt, bevor man die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmen ließ. Man rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur und gab dann 50 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung hinzu. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: anfangs Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3 v/v, dessen Zusammensetzung kontinuierlich bis auf 3:1 verändert wurde). Man erhielt 1,4 g (R<sub>S</sub>,1R)-N-[1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-S-(2-butenyl)-p-toluolsulfoximid als farb-

loses Öl, IR (Film) = 3440, 1220, 1115  $\text{cm}^{-1}$ , optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = + 3,3^\circ$  ( $c = 0,5$  in Dichlormethan).

- D) Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1,4 g des vorstehend erhaltenen Sulfoximids und 0,7 ml Ethyldimethylamin in 13 ml Dichlormethan wurden unter Argonschutz und Feuchtigkeitsausschluß 0,6 ml Chlortrimethylsilan zuge-  
tropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch 15 Minuten  
lang bei 0 °C weitergerührt. Anschließend ließ man auf  
Raumtemperatur auftauen und goß das Reaktionsgemisch  
nach vollständiger Umsetzung auf eine Mischung aus 25 ml  
Ether und 25 g Eis. Man extrahierte die wäßrige Phase  
3 mal mit je 10 ml Ether, vereinigte die organische Pha-  
sen und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Das Lösungs-  
mittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und  
der verbleibende Rückstand wurde durch Chromatographie  
an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:1 v/v) gerei-  
nigt. Man erhielt 1,75 g (+)-(R<sub>S</sub>,1R)-N-[1-(Trimethyl-  
silyloxymethylpropyl)-2-methyl]-S-(2-butenyl)-p-toluol-  
sulfoximid als farbloses Öl, IR (Film) = 1240, 1080,  
840  $\text{cm}^{-1}$ , optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = + 15,5^\circ$  ( $c = 1,0$   
in Dichlormethan).
- E) Eine Lösung von 1,47 g des vorstehend erhaltenen TMS-ge-  
schützten 2-Alkenylsulfoximids in 8 ml Toluol wurde auf  
-78 °C gekühlt und unter Argonschutz und Wasserausschluß  
mit 2,75 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium  
in n-Hexan versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung  
15 Minuten lang bei der angegebenen Temperatur rühren  
und gab anschließend 4,8 ml einer 1-molaren Lösung von  
Chlortris(isopropoxy)titan in n-Hexan hinzu. Es wurde  
weitere 5 Minuten lang bei -78 °C gerührt, auf 0 °C auf-  
getaut und noch 30 Minuten lang bei 0 °C gerührt. An-  
schließend kühlte man das Reaktionsgemisch wieder auf  
-78 °C. Zu dieser Vorlage gab man eine Lösung von 2,8 g  
des vorstehend unter A) erhaltenen Aminoaldehyds in 8 ml

THF zu. Man ließ 60 Minuten lang bei -78 °C weiterrühren, gab 4 ml Piperidin hinzu und ließ auf 0 °C erwärmen. Nach 10 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 120 ml einer mit 12 ml Essigsäureethylester (= EE) überschichteten, intensiv gerührten gesättigten Ammoniumcarbonatlösung gegossen. Man ließ dieses Gemisch 30 Minuten lang rühren und trennte anschließend die Phasen. Die organische Phase wurde mit 40 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen wurden dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Den verbleibenden Rückstand nahm man mit einer Suspension von 0,6 g Kaliumcarbonat in 10 ml Methanol auf und ließ 60 Minuten lang rühren. Dann wurde von nicht gelöstem Kaliumcarbonat abfiltriert und das Filtrat wurde auf 4 °C abgekühlt. Man filtrierte von ausgefallenem Feststoff ab, wusch mit wenig 4 °C kaltem Methanol nach und dampfte das Filtrat bei vermindertem Druck ein. Der erhaltene Rückstand wurde in 5 ml Toluol aufgenommen und über Kieselgel filtriert (Laufmittel: anfangs Ether/Hexan 1:3 v/v dann EE). Die polare, pyrrolidinhaltige Fraktion wurde eingeengt und in 4 ml Dioxan aufgenommen. Zu dieser Vorlage gab man 1,0 g Di-tert.-butyl-dicarbonat [= (BOC)<sub>2</sub>O] und eine Lösung von 0,7 g Natriumhydrogencarbonat in 8 ml Wasser zu. Man ließ 10 Stunden lang rühren, dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein und verteilte den verbleibenden Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 10 ml Ether. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach erneutem Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/Hexan 3:1 v/v) gereinigt. Man erhielt 1,0 g (R<sub>S</sub>, 1'R, 2S, 3S, 4S, 5R)-N'-[(1-Hydroxymethyl)-2-(methyl-

propyl)]-S-4-hydroxy-3-methyl-2-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl)-5-isobutyl-N-tert.-butoxycarbonyl-pyrrolidin als farblosen Schaum, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$  ( $c = 0,1$  in Dichlormethan), IR (Film) = 3419, 1674, 1256, 1097  $\text{cm}^{-1}$ .

- F) Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 1,67 g Samarium in 40 ml THF wurden tropfenweise insgesamt 2,4 g Diiodmethan zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde 15 Minuten lang bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Man ließ weitere 60 Minuten lang bei Raumtemperatur rühren und gab dann eine Lösung von 1,0 g der vorstehend erhaltenen 2-Sulfonimidoylmethyl-Verbindung in einer Mischung aus 1,2 ml Methanol und 2,5 ml THF zu. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang gerührt und anschließend mit 110 ml gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach der ersten Phasentrennung versetzte man die wäßrige Phase tropfenweise solange mit 0,5 N wäßriger Salzsäurelösung, bis die Phase aufklarte. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 3:1 v/v) lieferte 0,5 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff, Fp. = 97 °C, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = + 66^\circ$  ( $c = 1,0$  in Dichlormethan).

### Beispiel 2

(+)-(2S,3S,4S,5R)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-(1-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

- A) Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 3,98 g (+)-R<sub>S</sub>-4R-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro[1,2λ<sup>6</sup>,3]oxathiazol-2-

oxid in 40 ml THF wurden unter Argonschutz und Feuchtheitsausschluß 16,6 ml einer 1,6 molaren Lösung von Methylolithium in Hexan zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde noch fünf Minuten lang bei der angegebenen Temperatur gerührt, bevor man die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmen ließ. Man rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur und gab dann 160 ml Ammoniumchlorid hinzu. Nach dem Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase noch zweimal mit 20 ml Ether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde bei Raumtemperatur in 80 ml Dichlormethan gelöst und hierzu wurden 3,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid, 0,6 g *N,N*-Dimethylaminopyridin und 2,4 g Ethyldimethylamin zugegeben und es wurde 18 Stunden lang gerührt. Dann goß man die Mischung auf 40 ml Eiswasser, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Reinigung des Rückstandes über Kieselgel (Laufmittel: Ether/*n*-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 6,0 g (-)-R<sub>S</sub>-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)-methyl-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als farbloses Öl, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = -43,2^\circ$  (*c* = 0,8 in Dichlormethan); IR (Film) = 1230, 1130 cm<sup>-1</sup>.

- B) Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 6,5 g des vorstehend erhaltenen Methylsulfoximids in 45 ml Toluol wurden unter Argonschutz und Feuchtheitsausschluß 12,45 ml einer 1,6-molaren Lösung von *n*-Buthyllithium in *n*-Hexan zugetropft. Man rührte 15 Minuten bei der angegebenen Temperatur und tropfte anschließend unverdünnt 2,2 g Cyclopentanon hinzu. Nach 10 Minuten ließ man die



Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Es wurden weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor man den Ansatz auf  $-78^{\circ}\text{C}$  kühlte und 9,2 g Trimethylsilyltrifluormethylsulfonat hinzutropfte. Nach fünf Minuten wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere drei Stunden gerührt. Nachdem erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt worden war, wurden 24,9 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan zugetropft. Nach drei Minuten Rühren bei der angegebenen Temperatur ließ man auf Raumtemperatur auftauen und rührte noch 18 Stunden lang. Man goß die Reaktionsmischung auf 160 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung, extrahierte zweimal mit Essigester und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:6 v/v) gereinigt. Man erhielt 5,5 g (-)- $R_S$ - $N(1R)$ - $N$ -[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]- $S$ -cyclopent-1-en-1-ylmethyl)- $S$ -(4-methylphenyl)sulfoximid als farbloses Öl, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = -2,5^{\circ}$  ( $c = 1,6$  in Dichlormethan), IR (Film) = 1240, 1120  $\text{cm}^{-1}$ .

- C) Auf die in vorstehend unter 1E) beschriebene Weise wurde eine Lösung von 2,95 g des vorstehend erhaltenen Cyclopentenylsulfoximids in 21 ml Toluol mit 4,8 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, 8,3 ml einer 1-molaren Lösung von Chlortris(isopropoxy)titan in n-Hexan, einer Lösung von 5,0 g FMOC-geschütztem  $S$ - $\alpha$ -Aminophenylethanal in 40 ml THF und 7 ml Piperidin umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:3 v/v) lieferte 3,9 g (2*S*,3*S*,4*S*, 5*R*)- $R_S$ - $N(1R)$ - $N$ -[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl-2-azabicyclo-[3.3.0]octan. Optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +2,8^{\circ}$ ,

( $c = 0,6$  in Dichlormethan); IR (Film) = 3443, 1251, 1103, 835  $\text{cm}^{-1}$ .

- D) Zu einer Lösung von 3,9 g des vorstehend erhaltenen Bicyclus in 20 ml Dichlormethan und 40 ml Wasser wurden 0,45 g Natriumhydrogencarbonat und 3,0 g Di-tert.-butyl-dicarbonat zugegeben und 12 Stunden gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 10 ml Ether verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 4,39 g (-)-(2S,3S,4S,5S)-(-R<sub>S</sub>-N(1R)-N-[1-((tert.butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl-2-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$  ( $c = 0,9$  in Dichlormethan); IR (Film) = 3473, 1682, 1253, 837  $\text{cm}^{-1}$ .
- E) Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 0,42 g des vorstehend erhaltenen, am Stickstoff geschützten Bicyclus in 6 ml THF wurde mit 0,25 g Tetrabutylammoniumfluorid versetzt, nach 15 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und dann für weitere 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 10 ml Wasser, welches mit 5 ml Ether überschichtet war, gegossen. Nach dem Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase dreimal mit Ether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/n-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 0,35 g (-)-(2S,3S,4S,5S)-R<sub>S</sub>-N(1R)-N-[1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfon-

imidoylmethyl-2-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan.  $[\alpha]_D^{20} = -14,1^\circ$  ( $c = 2,7$  in Dichlormethan); IR (Film) = 3473, 1681, 1252  $\text{cm}^{-1}$ .

- F) Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 0,56 g Samarium in 13 ml THF wurden tropfenweise insgesamt 0,84 g Diiodmethan zugegeben. Nach erfolgter Zugabe rührte man 15 Minuten lang bei der angegebenen Temperatur, bevor die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Man ließ weitere 60 Minuten lang rühren und gab dann eine Lösung von 0,28 g der vorstehend erhaltenen N-BOC-5-Sulfonimidoyl-Verbindung in einer Mischung aus 1 ml Methanol und 2 ml THF zu. Die Reaktionsmischung wurde vier Stunden lang gerührt und anschließend auf 110 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gegeben. Nach dem Abtrennen der organischen Phase gab man zu der wäßrigen Phase so lange 0,5 N Salzsäurelösung hinzu, bis die Suspension aufgeklärt war. Die klare wäßrige Phase wurde zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des verbliebenen Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:4 v/v) lieferte 0,11 g der Titelverbindung als farblosen Festkörper,  $\text{Fp.} = 176,8^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +50,7^\circ$  ( $c = 0,56$  in Dichlormethan); IR (Film) = 3439, 1661  $\text{cm}^{-1}$ .

### Beispiel 3

(+)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

- A) 6,3 g (-)-S<sub>8</sub>-4R-Isopropyl-2-p-tolyl-4,5-dihydro-[1,2λ<sup>6</sup>,3]oxathiazol-2-oxid wurden mit 6,03 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid entsprechend der in Beispiel 2A) beschriebenen Weise umgesetzt. Man erhielt 8,7 g

(+)-S<sub>5</sub>-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als farbloses Öl, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +89,9^\circ$  (c = 1,0 in Dichlormethan), IR (Film): 1251, 1134 cm<sup>-1</sup>.

- B) Auf die in vorstehend unter 2B) beschriebene Weise wurde eine Lösung von 8,04 g des vorstehend erhaltenen Methylsulfoximids in 65 ml THF mit 16,3 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan 3,1 ml Cyclopentanon, 9,83 ml Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und weiteren 27,19 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:6 v/v) lieferte 7,057 g (+)S<sub>5</sub>-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-S-cyclopent-1-en-1-ylmethyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid als farbloses Öl, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +54,7^\circ$  (c = 1,35 in Dichlormethan), IR = 1251, 1131-1.
- C) Auf die in vorstehend unter 1E) beschriebene Weise wurde eine Lösung von 3,17 g des vorstehend erhaltenen Cyclopentenylsulfoximids in 22 ml Toluol mit 5,6 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, 11,2 ml einer 1-molaren Lösung von Chlortris(isopropoxy)titan in n-Hexan, einer Lösung von 4,0 g FMOC-geschütztem S- $\alpha$ -Aminophenylethanol in 20 ml THF und 7,4 ml Piperidin umgesetzt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:1 v/v) lieferte 2,4 g (2S, 3R, 4R, 5S)-S<sub>5</sub>-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5(4-methylphenyl)sulfonimidoylmethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan.
- D) Zu einer Lösung von 1,58 g des vorstehend erhaltenen Bicyclus in 17 ml Dioxan und 4 ml Wasser wurden 0,35 g Natriumhydrogencarbonat und 1,21 g Di-tert.-butyldicarbonat zugegeben und 12 Stunden gerührt. Nach Eindampfen

des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der erhaltene Rückstand zwischen 5 ml Wasser und 10 ml Ether verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan 1:1 v/v) lieferte 1,52 g (+)-(2S,3R,4R,5S)-S<sub>5</sub>-N(1R)-N-[1-((tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl-(2-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +63,2^\circ$  (c = 1,0 in Dichlormethan); IR (Film) = 3473, 1694, 1254, 836 cm<sup>-1</sup>.

- E) Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 1,52 g des vorstehend erhaltenen, am Stickstoff geschützten Bicyclus in 14 ml THF wurde mit 1,43 g Tetrabutylammoniumfluorid versetzt, nach 15 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und dann für weitere 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 30 ml Wasser, welches mit 20 ml Ether überschichtet war, gegossen. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase dreimal mit Ether, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigester/n-Hexan = 1:3 v/v) lieferte 0,96 g (+)-(2S,3R,4R,5S)-S<sub>5</sub>-N(1R)-N-[1-hydroxymethyl-2-methylpropyl]-3-hydroxy-2-phenyl-5-(4-methylphenylsulfonimidoylmethyl-(2-aza-N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +54,3^\circ$  (c = 1,03 in Dichlormethan; IR (Film) = 3446, 1690, 1239 cm<sup>-1</sup>.
- F) Zu einer Suspension von 2,04 g Samarium in 95 ml THF gab man bei Raumtemperatur 3,4 g Diiodmethan und ließ 60 Minuten rühren. Dann gab man eine Lösung von 0,955 g der

vorstehend erhaltenen 5-Sulfonimidoyl-Verbindung in einer Mischung aus 1,7 ml Methanol und 3,4 ml THF zu. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang gerührt und anschließend auf 100 ml Wasser gegeben. Zu dem Gemisch gab man so lange 0,5 N Salzsäurelösung hinzu, bis die Suspension aufgeklärt war. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographie des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan = 1:3 v/v) lieferte 0,43 g der Titelverbindung als farbloses, erstarrendes Öl (Schaum), optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +34,5^\circ$  ( $c = 1,01$  in Dichlormethan; IR (Film) = 3447, 1669  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### Beispiel 4

(-)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-azabicyclo[3.3.0]octan

205 mg (+)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan (Herstellung siehe Beispiel 3) wurden unter Argonatmosphäre und Feuchtheitsausschluß in einem Gemisch, bestehend aus 1,61 ml einer 4,0 M Chlortrimethylsilan-Lösung in Dichlormethan und 4,84 ml einer 4,0 M Phenol-Lösung in Dichlormethan, gelöst und 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 10 ml einer 10%igen wäßrigen Natronlauge gegossen, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase noch 2 mal mit jeweils 5 ml Dichlormethan und einmal mit 5 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Essigester/n-Hexan 10:1 v/v). Man er-

hielt 113 mg kristalline Titelverbindung, Fp. = 84,5 °C, optischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = -46,4^\circ$  ( $c = 1,04$  in Dichlormethan).

#### Beispiel 5

(+)-(2S,3S,4R,5S)-3-Amino-5-methyl-2-phenyl-1-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan

- A) Zu einer Lösung von 200 mg (-)-(2S,3R,4R,5S)-3-Hydroxy-5-methyl-2-phenyl-1-azabicyclo[3.3.0]octan in 1,5 ml THF wurden bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluß 241 mg Triphenylphosphin und 135 mg Phthalimid gegeben. Anschließend gab man innerhalb von 2 min. 0,14 ml DEAD zu. Nach 10 Stunden Reaktionszeit dampfte man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein und nahm den Rückstand in 5 ml Ether auf. Nach Abfiltrieren von ungelöstem Rückstand und Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man das (2S,3S,4R,5S)-5-Methyl-2-phenyl-3-phthalimido-1-azabicyclo[3.3.0]octan als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet wurde.
- B) 174 mg des vorstehend erhaltenen Rohproduktes wurden in 3 ml Dioxan gelöst. Zu dieser Vorlage gab man 220 mg Di-tert.-butyldicarbonat und 63 mg Natriumhydrogencarbonat sowie 0,5 ml Wasser zu und rührte das entstandene Gemisch 16 Stunden lang bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der verbliebene Rückstand wurde in Wasser und Ether aufgenommen. Man trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase 2 mal mit jeweils 5 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft wurde. Chromatographie des verbliebenen Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel: Ether/n-Hexan

1:3 v/v) lieferte 115 mg öliges (2S,3S,4R,5S)-5-Methyl-2-phenyl-3-phthalimido-1-aza-(N-tert.-butoxycarbonyl)-bicyclo[3.3.0]octan.

- C) Eine Lösung von 115 mg des vorstehend erhaltenen Phthalimido-bicyclo[3.3.0]octans in 2 ml Ethanol wurde mit 400 mg Hydrazinhydrat (24%ig) versetzt und das entstandene Gemisch wurde 8 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Man dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ein, nahm den verbliebenen Rückstand in 10 ml Ether auf und extrahierte die organische Phase mit 10 ml einer 10%igen wäßrigen Natronlauge. Die wäßrige Phase wurde 2 mal mit jeweils 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man dampfte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und erhielt 74 mg kristalline Titelverbindung, Fp. = 92,1 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +24,1^\circ$  (c = 1,0 in Dichlormethan).

Nach den vorstehend angegebenen Methoden können auch die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

In der Tabelle werden folgende Abkürzungen verwendet:

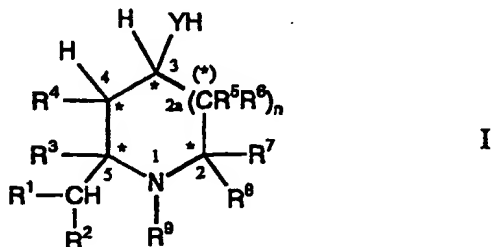
i-Bu = Isobutyl  
Bn = Benzyl  
BOC = tert.-Butyloxycarbonyl  
TBOM = tert.-Butyloxymethyl  
Ph = Phenyl  
Z. = Zersetzung beim Erhitzen  
N.N. = Eintrag nicht besetzt



Bsp.- Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	Absolutkonfig. an C-Atom NE.					Y	n	Ep. [°C]	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
										2	2a	3	4	5				
6	N.N.																	
7	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	-	R	O	0	108,5	-37,7
8	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	-	R	O	0	Öl	+28,2
9	H	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	-	R	O	0	115,7	+24,5
10	H	H	H	CH <sub>3</sub>	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	R	O	0	127,8	-37,3
11	H	H	H	CH <sub>3</sub>	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	R	R	O	0	Öl	+14,8
12	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	-	S	O	0	107,7	+6,5
13	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	S	-	S	O	0	Öl	-37,3
14	H	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	-	S	O	0	93,1	+1,8
15	H	H	H	CH <sub>3</sub>	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	O	0	91,0	+26,7
16	H	H	H	CH <sub>3</sub>	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	R	R	O	0	97,0	-20,0
17	H	H	H	CH <sub>3</sub>	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	R	S	O	0	187,2	-20,8
18	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	R	O	0	136,7	+8,2
19	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-	-	H	Bn	H	S	-	R	R	R	O	0	117,2	-60,7
20	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
21	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
22	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		=CH-CH=CH-CH=				H	-	-	R	R	S	O	1		
23	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	NH	0	94,6	+48,9
24	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		-	-	H	Bn	H	S	-	S	S	S	NH	0	HCl-Salz (Z.)	
25	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	H	H	H	BOC	-	-	S	R	S	O	1	Öl	-17,7
26	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	H	H	BOC	-	-	S	R	S	O	1	Öl	-19,8

## Patentansprüche

1. Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

n 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl bedeutet und

R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine doppelt gebundene Methylengruppe bedeuten, welche durch C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyl substituiert sein kann,

R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet und

R<sup>4</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet, oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> auch gemeinsam eine C<sub>2</sub>-Alkylenkette oder eine gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen enthaltende C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenkette bedeutet, welche durch gegebenenfalls ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylen überbrückt sein kann,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy oder jeweils, im Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach

durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkoxy bedeutet und

R<sup>6</sup> Wasserstoff bedeutet und

R<sup>7</sup> Wasserstoff bedeutet und

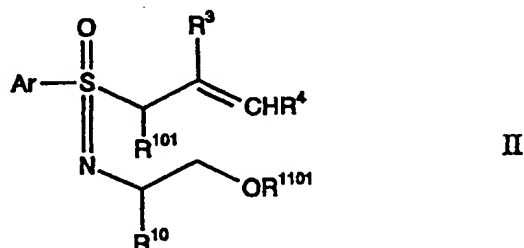
R<sup>8</sup> Wasserstoff, Cyano, gegebenenfalls verestertes Carboxy, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, bedeutet, oder auch für gegebenenfalls ein- oder mehrere Doppelbindungen enthaltendes geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl stehen kann, welches ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, niederes Alkoxy, gegebenenfalls verestertes Carboxy, Cyano, Mercapto, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, gegebenenfalls am Stickstoff ein- oder zweifach substituiertes Carbonylamino, ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach ungesättigtes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Ringkohlenstoffatomen, dessen Ringkohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel ersetzt sein können und welches Ringsystem ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder

R<sup>5</sup> und R<sup>8</sup> auch gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein gegebenenfalls 1 bis 3 Doppelbindungen

- enthaltendes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 10 Ringkohlenstoffatomen bilden können, dessen nicht die Substituenten R<sup>5</sup> oder R<sup>8</sup> tragende Kohlenstoffatome ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können, und welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann, oder
- R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> auch gemeinsam eine Bindung bilden können und
- R<sup>5</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches C<sub>6</sub>-Ringsystem bilden können, welches mit 2 bis 4 weiteren Kohlenstoffatomen zu einem insgesamt 8 bis 10 Ringkohlenstoffatome enthaltenden bicyclischen Ringsystem mit insgesamt 3 bis 5 Doppelbindungen anelliert sein kann, wobei die nicht die Substituenten R<sup>5</sup> oder R<sup>8</sup> tragenden Kohlenstoffatome dieses C<sub>6</sub>- bis C<sub>10</sub>-Ringsystems ein- oder mehrfach durch Schwefel, Sauerstoff und/oder Stickstoff ersetzt sein können und wobei dieses C<sub>6</sub>- bis C<sub>10</sub>-Ringsystem gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy, niederes Haloalkoxy, Hydroxy, Halogen oder durch eine niedere Alkylenkette, welche an zwei an benachbarte Kohlenstoffatome des Ringsystems gebundene Sauerstoffatome gebunden ist, substituiert sein kann,
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder
- R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> auch gemeinsam eine C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylenkette bilden können und
- Y Sauerstoff oder NH bedeutet,

und deren Säureadditionssalzen, wobei gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen in Verbindungen der Formel I durch geeignete Schutzgruppen blockiert sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



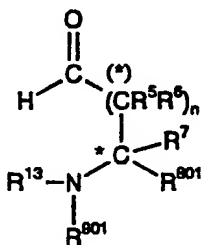
worin  $R^3$  und  $R^4$  obige Bedeutungen besitzen,  $R^{101}$  die vorstehend für  $R^1$  angegebene Bedeutung mit Ausnahme einer gegebenenfalls substituierten Methylengruppe besitzt, Ar für gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenyl steht,  $R^{10}$  niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl oder durch mit einer geeigneten Schutzgruppe geschütztes Hydroxy substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls im Phenylring einfach durch niederes Alkyl substituiertes Phenylniederalkyl bedeutet und  $R^{1101}$  für eine Silyl-Schutzgruppe steht,

nacheinander mit einer zu deren Deprotonierung geeigneten Base, einem metallorganischen Reagenz der allgemeinen Formel VII,



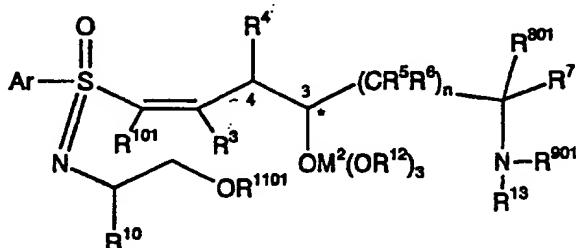
VII

worin X für Halogen steht,  $\text{M}^2$  ein vierwertiges Übergangsmetall bedeutet und  $\text{R}^{12}$  für niederes Alkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl steht, und einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



VIII

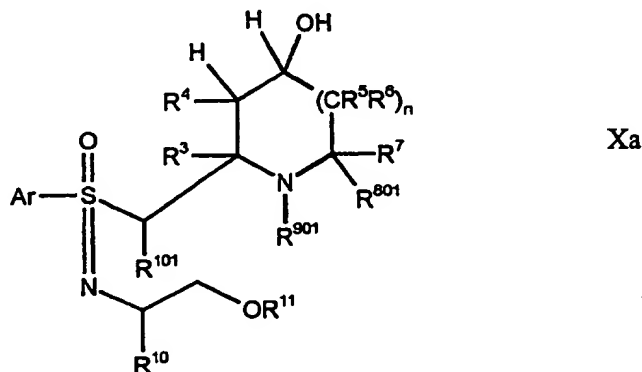
worin  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  und  $n$  die obigen Bedeutungen besitzen,  $\text{R}^{801}$  die Bedeutung von  $\text{R}^8$  besitzt, wobei allfällige reaktive Gruppen nötigenfalls durch basenstabile Schutzgruppen blockiert sind,  $\text{R}^{901}$  für Wasserstoff oder gemeinsam mit  $\text{R}^{801}$  für eine  $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$ -Alkylenkette steht und  $\text{R}^{13}$  eine Amino-Schutzgruppe bedeutet, welche bei ihrer Abspaltung ein Stickstoff-Nucleophil hinterläßt, umsetzt zu einem Stereoisomer einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



IX

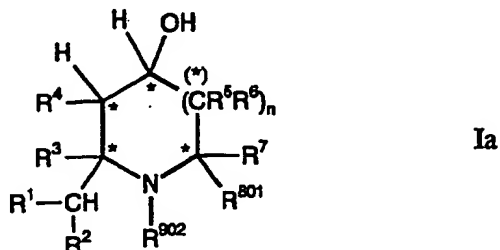
worin  $R^{101}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{901}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{1101}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $n$ ,  $Ar$  und  $M^2$  obige Bedeutungen besitzen,

- b) die erhaltene Verbindung der Formel IX durch Behandlung mit einem zur Entfernung der Gruppe  $R^{13}$  geeigneten Reagenz überführt in eine Verbindung der allgemeinen Formel Xa,



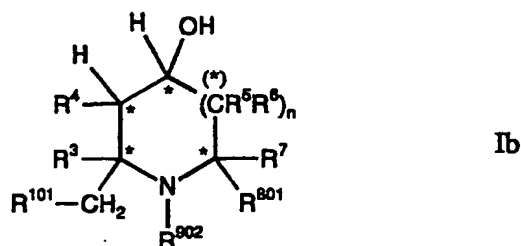
worin  $R^{101}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{901}$ ,  $R^{10}$   $n$  und  $Ar$  obige Bedeutungen besitzen und  $R^{11}$  für Wasserstoff oder eine Silylschutzgruppe steht und, sofern  $R^{901}$  für Wasserstoff steht, das Stickstoffatom im cyclischen Grundgerüst der entstandenen Verbindung der Formel Xa mit einer basenstabilen Schutzgruppe blockiert und eine gegebenenfalls noch vorhandene Silylschutzgruppe  $R^{11}$  abspaltet, und

- c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



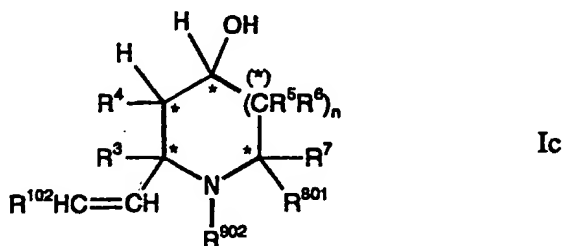
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen und  $R^{902}$  für eine basenstabile Schutzgruppe oder gemeinsam mit  $R^{801}$  für eine  $C_3$ - $C_4$ -Alkylenkette steht,

- ca) eine erhaltene Verbindung der Formel Xa oder eine durch Abspaltung der Silylschutzgruppe  $R^{11}$  entstandene Verbindung mit einem zur reduktiven Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung geeigneten Reagenz umgesetzt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib,



worin  $R^{101}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{902}$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen, zu erhalten, oder

- cb) in einer erhaltenen Verbindung der Formel Xa, worin  $R^{101}$  nicht für Wasserstoff steht, die Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung nach elektrophiler Aktivierung der Sulfonimidoyl-Einheit unter den Bedingungen einer baseninduzierten Eliminierung spaltet, um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic,



worin  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{902}$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen und  $R^{102}$  für  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl steht oder für gegebenenfalls im Phenylring ein- oder mehrfach durch niederes Alkyl, niederes Haloalkyl, niederes Alkoxy oder



niederes Haloalkoxy substituiertes Phenylniederalkyl steht, dessen niedere Alkylenkette 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, zu erhalten,

und eine erhaltene Verbindung der Formel Ia gewünschtenfalls einmal oder mehrmals durch Umsetzung, jeweils unter Inversion der Konfiguration am Ringkohlenstoffatom in 3-Position der Verbindungen der Formel Ia, mit einem zur Wiedererzeugung einer OH-Gruppe oder zu Erzeugung einer  $\text{NH}_2$ -Gruppe in der 3-Position geeigneten nucleophilen Reagenz umsetzt und/oder gewünschtenfalls allfällige Schutzgruppen in Verbindungen der Formel Ia wieder abspaltet und gewünschtenfalls die gegebenenfalls freigesetzte NH-Gruppe in 1-Position des cyclischen Grundgerüsts mit einem zur N-Alkylierung oder einem zur Amidbildung befähigten Reagenz umsetzt oder mit einer Aminoschutzgruppe blockiert, um Verbindungen der Formel I zu erhalten und freie Verbindungen der Formel I gewünschtenfalls zu Säureadditionssalzen umsetzt oder Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I zu freien Verbindungen umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 1, worin die  $\text{R}^1\text{R}^2\text{CH}$ -Gruppe in 5-Position des cyclischen Grundgerüsts und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent  $\text{R}^4$  in 4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen, gewünschtenfalls gefolgt von der Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen  $\text{R}^{801}$  und/oder  $\text{R}^{902}$  aus Verbindungen der allgemeinen Formel Ia.

3. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib gemäß Anspruch 1.

4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin als Aminoschutzgruppe  $R^{13}$  in Verbindungen der Formel VIII eine basenlabile Schutzgruppe verwendet wird und worin im Verfahrensschritt b) als Reagenz zur Entfernung der Schutzgruppe  $R^{13}$  eine Base verwendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, worin die basenlabile Schutzgruppe der Fluoren-9-yl-methyloxycarbonyl-Rest ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, worin als Base Piperidin verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, worin wenigstens in Verfahrensschritt a) Toluol als Lösungsmittel verwendet wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, worin im Verfahrensschritt ca) als Reagenz für die reduktive Spaltung der Sulfonimidoyl-Alkyl-Bindung in Verbindungen der allgemeinen Formel Xa Samarium-II-iodid verwendet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, worin in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic, II, IX und Xa jeweils  $R^4$  nicht Wasserstoff bedeutet.

10. Verfahren nach Anspruch 1, worin als Silylschutzgruppe  $R^{1101}$  tert.-Butyldimethylsilyl oder Trimethylsilyl verwendet wird.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 1, worin die  $R^1R^2CH$ -Gruppe in 5-Position des cyclischen Grundgerüsts und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent  $R^4$  in 4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen und durch Abspaltung von gegebenenfalls ent-

haltenen Schutzgruppen  $R^{801}$  oder Aminoschutzgruppen  $R^{902}$  aus den Verbindungen der Formel Ia erhältliche freie Verbindungen.

12. Verbindungen nach Anspruch 11 der allgemeinen Formel Ib, gemäß Anspruch 1.

13. Verbindungen nach Anspruch 11 oder 12, worin  $R^4$  nicht Wasserstoff bedeutet.

14. Verbindungen nach Anspruch 13, welche einen Isomerenüberschuß von mindestens 95 % aufweisen.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 11 bis 14, worin  $R^{801}$  Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Phenylniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl bedeutet, oder  $R^6$  und  $R^7$  gemeinsam eine Bindung bilden und  $R^5$  und  $R^{801}$  gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ein aromatisches  $C_6$ -Ring-system bilden oder worin  $R^{801}$  gemeinsam mit  $R^{901}$  eine  $C_3$ - $C_4$ -Alkylenkette bildet.

16. Verbindungen nach Anspruch 11, worin  $R^1$  und  $R^2$  jeweils Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam für die Methylengruppe stehen.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 12, worin  $R^{101}$  für Wasserstoff steht.

18. Verbindungen der allgemeinen Formel Xa nach Anspruch 1, sowie durch Entfernung von gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen aus Verbindungen der Formel Xa erhältliche Verbindungen und Säureadditionssalze von freien Aminen der Formel Xa, worin jeweils der schwefelhaltige Substituent in 5-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts in trans-Stellung zueinander stehen und worin der Substituent  $R^4$  in

4-Position und die Hydroxy-Gruppe in 3-Position des cyclischen Grundgerüsts jeweils in cis-Stellung zueinander stehen.

19. Verbindungen der allgemeinen Formel Xa nach Anspruch 18, welche ein sekundäres Stickstoffatom im cyclischen Grundgerüst enthalten, welches durch die tert.-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe geschützt ist.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel Xa nach Anspruch 18, worin R<sup>901</sup> Wasserstoff bedeutet oder gemeinsam mit R<sup>801</sup> eine C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylenkette bildet.

21. Verwendung von Samarium-(II)-iodid zur reduktiven Desulfurierung von Alkyl-Sulfonimidoyl-Verbindungen der allgemeinen Formel Xa aus Anspruch 1.

22. Verwendung von (R<sub>S</sub>)-4(S)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ<sup>6</sup>,3]oxathiazol-2-oxid (S<sub>S</sub>)-4(S)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ<sup>6</sup>,3]oxathiazol-2-oxid, (R<sub>S</sub>)-4(R)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ<sup>6</sup>,3]oxathiazol-2-oxid und von (S<sub>S</sub>)-4(R)-Isopropyl-2-p-toluoyl-4,5-dihydro[1,2λ<sup>6</sup>,3]-oxathiazol-2-oxid in Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung azacyclischer Verbindungen.

23. Verwendung von [S<sub>S</sub>,N(1S)]-N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)-sulfoximid und von [R<sub>S</sub>,N(1R)]-N-[1-[[tert.-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl]-2-methylpropyl]-S-methyl-S-(4-methylphenyl)sulfoximid in Verfahren zur stereochemisch kontrollierten Herstellung azacyclischer Verbindungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 99/01417

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D207/12 C07D209/52 C07D291/04 C07C381/10 C07F7/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D C07C C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COMINS, DANIEL L. ET AL: "Regio- and stereoselective addition of nucleophiles to 1-phenoxy carbonyl-2,3-dihydropyridinium salts" HETEROCYCLES (1994), 37(2), 1121-40 , XP002119392 Combination 12	11,12, 15-17
X	BEAK, PETER ET AL: ".alpha.-Lithioamine synthetic equivalents: syntheses of diastereoisomers from Boc derivatives of cyclic amines" J. ORG. CHEM. (1993), 58(5), 1109-17 , XP002119393 Combination 63	11,12, 15-17
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 1999

Date of mailing of the international search report

05/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

De Jong, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 99/01417

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TORII, SIGERU ET AL: "Facile access to 6-methoxy-1,2,3,6-tetrahydro- and 4-hydroxy-1,2,3,4- tetrahydropyridines by electrochemical haloalkoxylation-dehydrohalogenation sequence as a key operation" SYNTHESIS (1987), (3), 242-5 , XP002119394 Combination 7b; page 244, right-hand column ---	11,12, 15-17
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 23, 9 December 1974 (1974-12-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 151295, MELESHINA, A. M. ET AL: "Calculation of the effect of substituents on the vibrational spectra of.alpha.- and.beta.-isomers of 2,6-dimethyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines" XP002119399 abstract & ZH. PRIKL. SPEKTROSK. (1974), 21(2), 286-90 , ---	11,15-17
X	SCHINDLER, OTHMAR ET AL: "Stereochemistry of the intermediates (aldol bases) of the Doebner-von Miller quinoline synthesis" HELV. CHIM. ACTA (1970), 53(4), 776-9 , XP002119395 the whole document ---	11,15-17
X	EP 0 558 443 A (CIBA GEIGY AG) 1 September 1993 (1993-09-01) example 2B ---	11,12, 15-17
X	EP 0 394 991 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 31 October 1990 (1990-10-31) page 44, line 6 ---	11,12, 15-17
A	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "Metalated 2-Alkenylsulfoximines: Efficient Solutions for Asymmetric d3-Synthons" J. AM. CHEM. SOC. (1996), 118(20), 4765-77 , XP002119396 cited in the application the whole document --- -/--	1,21-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/01417

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "One-pot synthesis of (S)-4-isopropyl-2-p-toluene-4,5-dihydro-1,2,4-oxathiazole 2-oxides: efficient precursors of optically active sulfoximines" TETRAHEDRON LETT. (1992), 33(46), 6959-62, XP002119397 the whole document	22
P,X	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "Metalated 2-Alkenylsulfoximides in asymmetric synthesis: diastereoselective preparation of highly substituted pyrrolidine derivatives" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(20), 2883-2886, XP002119398 the whole document	1-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/DE 99/01417

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 11, 12, 15-17  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
See supplemental sheet "ADDITIONAL MATTER" PCT/ISA/210
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Field I.2. cont'd

Claims Nos. 11,12,15-17

Since the Markush Claims Nos. 11-17 were formulated in extremely broad terms, the international search was seen in the light of the PCT guidelines on searches (PCT/GL/2), C-III, Paragraph 2.1,2.3 in conjunction with 3.7 and carried out in accordance with PCT Rule 33.3, i.e. particular emphasis was placed on the general idea underlying the application as illustrated by the compounds mentioned in the examples.

However, in its initial phase, the search for Claims Nos. 11,12, 15-17 revealed a very large number of documents which were prejudicial as to novelty. This number is so large that it is impossible to define the matter included in the overall claims for which rightful protection could possibly be sought (PCT Article 6). For this reason, a meaningful search with regard to the entire scope of Patent Claims Nos. 11,12,15-17 seems impossible.

In so far as it was possible and reasonable, the International Search for Claims 13, 14 is to be considered as being to the effect that the subject matter of the claims is comprised in a non-restrictive manner.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/01417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0558443 A	01-09-1993	AU 3298193 A	19-08-1993
		CA 2089533 A	18-08-1993
		JP 6009558 A	18-01-1994
		US 5322852 A	21-06-1994
		ZA 9301064 A	17-08-1993
EP 0394991 A	31-10-1990	AT 110076 T	15-09-1994
		CA 2015360 A	28-10-1990
		DE 69011569 D	22-09-1994
		DE 69011569 T	08-12-1994
		JP 2300187 A	12-12-1990
		US 5102877 A	07-04-1992

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01417

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D207/12 C07D209/52 C07D291/04 C07C381/10 C07F7/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D C07C C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	COMINS, DANIEL L. ET AL: "Regio- and stereoselective addition of nucleophiles to 1-phenoxy carbonyl-2,3-dihydropyridinium salts" HETEROCYCLES (1994), 37(2), 1121-40 , XP002119392 Verbindung 12	11,12, 15-17
X	BEAK, PETER ET AL: ".alpha.-Lithioamine synthetic equivalents: syntheses of diastereoisomers from Boc derivatives of cyclic amines" J. ORG. CHEM. (1993), 58(5), 1109-17 , XP002119393 Verbindung 63	11,12, 15-17

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Oktober 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Jong, B

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	TORII, SIGERU ET AL: "Facile access to 6-methoxy-1,2,3,6-tetrahydro- and 4-hydroxy-1,2,3,4- tetrahydropyridines by electrochemical haloalkoxylation-dehydrohalogenation sequence as a key operation" SYNTHESIS (1987), (3), 242-5 , XP002119394 Verbindung 7b; Seite 244, rechte Spalte ---	11,12, 15-17
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 23, 9. Dezember 1974 (1974-12-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 151295, MELESHINA, A. M. ET AL: "Calculation of the effect of substituents on the vibrational spectra of.alpha.- and.beta.-isomers of 2,6-dimethyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines" XP002119399 Zusammenfassung & ZH. PRIKL. SPEKTROSK. (1974), 21(2), 286-90 , ---	11,15-17
X	SCHINDLER, OTHMAR ET AL: "Stereochemistry of the intermediates (aldol bases) of the Doebner-von Miller quinoline synthesis" HELV. CHIM. ACTA (1970), 53(4), 776-9 , XP002119395 das ganze Dokument ---	11,15-17
X	EP 0 558 443 A (CIBA GEIGY AG) 1. September 1993 (1993-09-01) Beispiel 2B ---	11,12, 15-17
X	EP 0 394 991 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 31. Oktober 1990 (1990-10-31) Seite 44, Zeile 6 ---	11,12, 15-17
A	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "Metalated 2-Alkenylsulfoximines: Efficient Solutions for Asymmetric d3-Synthons" J. AM. CHEM. SOC. (1996), 118(20), 4765-77 , XP002119396 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1,21-23
	---	

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "One-pot synthesis of (S)-4-isopropyl-2-p-toluene-4,5-dihydro-1,2,4-oxathiazole 2-oxides: efficient precursors of optically active sulfoximines" TETRAHEDRON LETT. (1992), 33(46), 6959-62 , XP002119397 das ganze Dokument	22
P,X	REGGELIN, MICHAEL ET AL: "Metalated 2-Alkenylsulfoximides in asymmetric synthesis: diastereoselective preparation of highly substituted pyrrolidine derivatives" ANGEW. CHEM., INT. ED. (1998), 37(20), 2883-2886 , XP002119398 das ganze Dokument	1-23

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/ 01417

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 11, 12, 15-17   
 weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich   
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefodert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/SA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 11,12,15-17

Im Hinblick auf die extrem breit abgefassten Markush Ansprüche 11-17 wurde die internationale recherche unter Berücksichtigung der PCT Richtlinien für die Recherche (PCT/GL/2), C-III, Paragraph 2.1, 2.3 in Zusammenhang mit 3.7 gesehen und Regel 33.3 PCT durchgeführt, d.h. es wurde besonderes Gewicht auf das erfinderische Konzept gelegt, welches durch die in den Beispielen erwähnten Verbindungen illustriert wird.

Trotzdem, ergab die Recherche für Ansprüche 11,12,15-17 in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche 11,12,15-17 unmöglich.

Die internationale Recherche für Ansprüche 13,14 ist, soweit das möglich und vertretbar war, als vollständig dahingehend anzusehen, dass der Gegenstand der Ansprüche uneingeschränkt umfasst ist.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internr. des Aktenzeichens

PCT/DE 99/01417

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0558443 A	01-09-1993	AU 3298193 A	19-08-1993
		CA 2089533 A	18-08-1993
		JP 6009558 A	18-01-1994
		US 5322852 A	21-06-1994
		ZA 9301064 A	17-08-1993
EP 0394991 A	31-10-1990	AT 110076 T	15-09-1994
		CA 2015360 A	28-10-1990
		DE 69011569 D	22-09-1994
		DE 69011569 T	08-12-1994
		JP 2300187 A	12-12-1990
		US 5102877 A	07-04-1992